



# BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

## COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 10 NOV. 2003

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
www.inpi.fr





26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

cerfa  
N° 11354\*03

## REQUÊTE EN DÉLIVRANCE page 1/2

BR1

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 e W / 210502

REMISE DES PIÈCES DATE <b>7 FEV 2003</b> LIEU <b>75 INPI PARIS</b> N° D'ENREGISTREMENT <b>0301478</b> NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE <b>07 FEV. 2003</b> PAR L'INPI		<b>1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE</b>  AVENTIS PHARMA S.A. Direction Brevets - K2/144 20 avenue Raymond Aron 92165 ANTONY CEDEX	
<b>Vos références pour ce dossier (facultatif) FRAV2003/0004</b>		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie	
<b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b>		<b>Cochez l'une des 4 cases suivantes</b>	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale ou demande de certificat d'utilité initiale		N° _____ Date _____ N° _____ Date _____	
Transformation d'une demande de brevet européen Demande de brevet initiale		<input type="checkbox"/> N° _____ Date _____	
<b>3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b>  DERIVES CHIMIQUES SE LIANT DE MANIERE TRES SPECIFIQUE AUX STRUCTURES D'ADN EN G-QUADRUPEX ET LEUR APPLICATION COMME AGENT ANTICANCEREUX SPECIFIQUE			
<b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
<b>5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)</b>		<input type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique	
Nom ou dénomination sociale		AVENTIS PHARMA S.A.	
Prénoms			
Forme juridique		Société anonyme	
N° SIREN		3 0 4 4 6 3 2 8 4	
Code APE-NAF			
Domicile ou siège	Rue	20 avenue Raymond Aron	
	Code postal et ville	92160 ANTONY	
	Pays	FRANCE	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)		0155717171 N° de télécopie (facultatif) 0147025014	
Adresse électronique (facultatif)		www.aventis.com	
<input type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»			

Remplir impérativement la 2<sup>ème</sup> page



# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE  
page 2/2

**BR2**

REMISE DES PIÈCES  
DATE **7 FEV 2003**  
LIEU **75 INPI PARIS**  
N° D'ENREGISTREMENT **0301478**  
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DB 540 W / 210502

<b>6 MANDATAIRE</b> <i>(s'il y a lieu)</i>		
Nom		LE PENNEC
Prénom		Magali
Cabinet ou Société		AVENTIS PHARMA S.A.
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		PG 8850
Adresse	Rue	20 avenue Raymond Aron
	Code postal et ville	92 16 15 ANTONY CEDEX
	Pays	FRANCE
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01 55 71 71 57
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01 55 71 72 91
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>		magali.le-pennec@aventis.com
<b>7 INVENTEUR (S)</b>		<b>Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques</b>
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : <b>Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)</b>
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>		<b>Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)</b>
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Paiement échelonné de la redevance <i>(en deux versements)</i>		<b>Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt</b> <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		<b>Uniquement pour les personnes physiques</b> <input type="checkbox"/> Requis pour la première fois pour cette invention <i>(joindre un avis de non-imposition)</i> <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention <i>(joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence)</i> : AG [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]
<b>10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS</b>		<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences
Le support électronique de données est joint		<input type="checkbox"/>
La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe		<input type="checkbox"/>
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes		
<b>11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> (N m et qualité du signataire) Antony, le 7 février 2003		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> <b>Aventis Pharma S.A.</b>  <i>Forcé de Pouvoir</i>    <b>Magali LE PENNEC</b> </div>
		<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b>  

DERIVES CHIMIQUES SE LIANT DE MANIERE TRES SPECIFIQUE AUX  
STRUCTURES D'ADN EN G-QUADRUPLIXE ET LEUR APPLICATION  
COMME AGENT ANTICANCEREUX SPECIFIQUE

La présente invention est relative à la thérapie du cancer et concerne  
5 de nouveaux agents anticancéreux ayant un mécanisme d'action spécifique.  
Elle concerne aussi une sélection de composés chimiques ainsi que leur  
application thérapeutique chez l'homme.

La présente invention concerne l'utilisation de nouveaux composés chimiques  
non nucléotidiques qui interagissent avec des structures spécifiques de  
10 l'acide désoxyribonucléique (ADN) ou de l'acide ribonucléique (ARN). Ces  
nouveaux composés sont constitués d'un agent répartiteur lié à deux groupes  
hétéroaromatiques azotés dont l'un au moins des atomes d'azote est sous  
forme quaternarisé. Ils sont particulièrement utiles pour stabiliser de manière  
très sélective l'ADN replié en structure G-quadruplexe (tétrades de guanines),  
15 aussi bien lorsque le G-quadruplexe est formé par un, deux ou quatre brins  
d'ADN. Ces nouveaux composés sont utiles dans le traitement des cancers et  
agissent en particulier en tant qu'agents inhibiteurs de la télomérase.

L'application thérapeutique de l'inhibition de la télomérase via la stabilisation  
20 de ces G-quadruplexes peut être soit l'arrêt de la mitose cellulaire et la mort  
des cellules à division rapide dans un délai de une à quelques semaines par  
un mécanisme de déprotection de l'ADN télomérique, soit l'induction de la  
sénescence des cellules cancéreuses, par suite du raccourcissement  
progressif de l'ADN télomérique (*Oncogene* 2002, **21**, 553-63 ; *Oncogene*  
25 2002, **21**, 592-97).

Une autre application thérapeutique, dans le traitement du cancer, de la  
stabilisation de structures d'ADN en G-quadruplexe peut se faire par  
l'inactivation des régions promotrices, riches en répétitions de guanines,  
d'oncogènes tels que *c-myc* (*J. Biol. Chem.* 2001, **276**, 4640-46 ; *Proc. Natl.*  
30 *Acad. Sci. USA* 2002, **99**, 11593-98), *H-ras* ou *h-TERT*.

Une autre application thérapeutique, dans le traitement du cancer, de la  
stabilisation de structures d'ADN en G-quadruplexes peut être l'inhibition des  
hélicases spécifiques des structures d'ADN en G-quadruplexes, impliquées  
lors de la mitose. Ces hélicases sont également directement impliquées dans  
35 diverses maladies génétiques telles que les syndromes de Bloom (*Cell* 1995,

DERIVES CHIMIQUES SE LIANT DE MANIERE TRES SPECIFIQUE AUX  
STRUCTURES D'ADN EN G-QUADRUPLIXE ET LEUR APPLICATION  
COMME AGENT ANTICANCEREUX SPECIFIQUE

La présente invention est relative à la thérapie du cancer et concerne  
5 de nouveaux agents anticancéreux ayant un mécanisme d'action spécifique.  
Elle concerne aussi une sélection de composés chimiques ainsi que leur  
application thérapeutique chez l'homme.

La présente invention concerne l'utilisation de nouveaux composés chimiques  
non nucléotidiques qui interagissent avec des structures spécifiques de  
10 l'acide désoxyribonucléique (ADN) ou de l'acide ribonucléique (ARN). Ces  
nouveaux composés sont constitués d'un agent répartiteur lié à deux groupes  
hétéroaromatiques azotés dont l'un au moins des atomes d'azote est sous  
forme quaternarisé. Ils sont particulièrement utiles pour stabiliser de manière  
très sélective l'ADN replié en structure G-quadruplexe (tétrades de guanines),  
15 aussi bien lorsque le G-quadruplexe est formé par un, deux ou quatre brins  
d'ADN. Ces nouveaux composés sont utiles dans le traitement des cancers et  
agissent en particulier en tant qu'agents inhibiteurs de la télomérase.

L'application thérapeutique de l'inhibition de la télomérase via la stabilisation  
de ces G-quadruplexes peut être soit l'arrêt de la mitose cellulaire et la mort  
20 des cellules à division rapide dans un délai de une à quelques semaines par  
un mécanisme de déprotection de l'ADN télomérique, soit l'induction de la  
sénescence des cellules cancéreuses, par suite du raccourcissement  
progressif de l'ADN télomérique (*Oncogene* 2002, **21**, 553-63 ; *Oncogene*  
2002, **21**, 592-97).

25 Une autre application thérapeutique, dans le traitement du cancer, de la  
stabilisation de structures d'ADN en G-quadruplexe peut se faire par  
l'inactivation des régions promotrices, riches en répétitions de guanines,  
d'oncogènes tels que *c-myc* (*J. Biol. Chem.* 2001, **276**, 4640-46 ; *Proc. Natl.*  
*Acad. Sci. USA* 2002, **99**, 11593-98), *H-ras* ou *h-TERT*.

30 Une autre application thérapeutique, dans le traitement du cancer, de la  
stabilisation de structures d'ADN en G-quadruplexes peut être l'inhibition des  
hélicases spécifiques des structures d'ADN en G-quadruplexes, impliquées  
lors de la mitose. Ces hélicases sont également directement impliquées dans  
diverses maladies génétiques telles que les syndromes de Bloom (*Cell* 1995,

83, 655-66), de Werner (*Science* 1996, **272**, 258-62), de Rothmund-Thomson (*Nature Genetics* 1999, **22**, 82-4) ou d'ataxie télangiectasie.

Les composés de la présente invention présentent en particulier l'avantage du point de vue thérapeutique de bloquer la télomérase. Du point de vue  
5 biologique, la télomérase permet l'ajout de séquences d'ADN répétées du type T T A G G G, dites séquences télomériques, à l'extrémité du télomère, lors de la division cellulaire. Par cette action la télomérase rend la cellule immortelle. En effet, en l'absence de cette activité enzymatique, la cellule perd à chaque division 100 à 150 bases, ce qui la rend rapidement  
10 sénescence. Lors de l'apparition de cellules cancéreuses à division rapide, il est apparu que ces cellules présentaient des télomères maintenus à une longueur stable au cours de la division cellulaire. Dans ces cellules cancéreuses il est apparu que la télomérase était fortement activée et qu'elle permettait l'addition de motifs répétés de séquences télomériques à la fin du  
15 télomère et permettait donc la conservation de la longueur du télomère. Il est apparu depuis quelques temps que plus de 85 % des cellules cancéreuses présentent des tests positifs à la présence de télomérase alors que les cellules somatiques ne présentent pas cette caractéristique.

20 La télomérase est ainsi une cible très convoitée pour traiter les cellules cancéreuses. La première approche évidente pour bloquer la télomérase a été l'utilisation de structures nucléotidiques (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996, **93**, 2635-39). Depuis des approches diverses ont été développées pour inhiber la télomérase (*Curr. Pharm. Des.* 2002, **8**, 2491-504). Parmi ces  
25 approches, le développement de ligands d'ADN en G-quadruplexe suscite un intérêt croissant (*Mini Rev. Med. Chem.* 2003, **3**, 11-21).

On peut noter la mise en évidence de la téloméstatine, molécule capable de se fixer à une structure d'ADN en G-quadruplexe, de manière très sélective par rapport à un ADN double brin (*J. Amer. Chem. Soc.* 2001, **123**, 1262-63).  
30 Une molécule hautement sélective de l'ADN en G-quadruplexe présentera le double avantage de cibler les structures d'ADN en G-quadruplexe tout en évitant des mécanismes de toxicité indésirables liés à une fixation non sélective sur le génome.

35 Le brevet WO 0296903 décrit la préparation de diamides hétérocycliques de formule générale (I) suivante, comme ligands d'ADN en G-quadruplexe et

83, 655-66), de Werner (*Science* 1996, **272**, 258-62), de Rothmund-Thomson (*Nature Genetics* 1999, **22**, 82-4) ou d'ataxie télangiectaxie.

Les composés de la présente invention présentent en particulier l'avantage du point de vue thérapeutique de bloquer la télomérase. Du point de vue biologique, la télomérase permet l'ajout de séquences d'ADN répétées du type T T A G G G, dites séquences télomériques, à l'extrémité du télomère, lors de la division cellulaire. Par cette action la télomérase rend la cellule immortelle. En effet, en l'absence de cette activité enzymatique, la cellule perd à chaque division 100 à 150 bases, ce qui la rend rapidement sénescence. Lors de l'apparition de cellules cancéreuses à division rapide, il est apparu que ces cellules présentaient des télomères maintenus à une longueur stable au cours de la division cellulaire. Dans ces cellules cancéreuses il est apparu que la télomérase était fortement activée et qu'elle permettait l'addition de motifs répétés de séquences télomériques à la fin du télomère et permettait donc la conservation de la longueur du télomère. Il est apparu depuis quelques temps que plus de 85 % des cellules cancéreuses présentent des tests positifs à la présence de télomérase alors que les cellules somatiques ne présentent pas cette caractéristique.

La télomérase est ainsi une cible très convoitée pour traiter les cellules cancéreuses. La première approche évidente pour bloquer la télomérase a été l'utilisation de structures nucléotidiques (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996, **93**, 2635-39). Depuis des approches diverses ont été développées pour inhiber la télomérase (*Curr. Pharm. Des.* 2002, **8**, 2491-504). Parmi ces approches, le développement de ligands d'ADN en G-quadruplexe suscite un intérêt croissant (*Mini Rev. Med. Chem.* 2003, **3**, 11-21).

On peut noter la mise en évidence de la téloméstatine, molécule capable de se fixer à une structure d'ADN en G-quadruplexe, de manière très sélective par rapport à un ADN double brin (*J. Amer. Chem. Soc.* 2001, **123**, 1262-63). Une molécule hautement sélective de l'ADN en G-quadruplexe présentera le double avantage de cibler les structures d'ADN en G-quadruplexe tout en évitant des mécanismes de toxicité indésirables liés à une fixation non sélective sur le génome.

Le brevet WO 0296903 décrit la préparation de diamides hétérocycliques de formule générale (I) suivante, comme ligands d'ADN en G-quadruplexe et leur utilisation comme inhibiteurs de télomérase :



leur l'utilisation comme inhibiteurs de télomérase :

(I)

**cycle aromatique azoté – (NR<sub>3</sub>)<sub>p</sub> – (CO)<sub>n</sub> - répartiteur – (CO)<sub>m</sub> – (NR'<sub>3</sub>)<sub>q</sub> -  
cycle aromatique ou non aromatique**

5 avec n, m, p et q identiques ou différents représentent l'entier 0 ou 1,  
dans laquelle

- le cycle aromatique azoté, représente :

- ◇ une quinoléine éventuellement substituée par au moins
  - un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou
  - un groupe alkyle ou alkoxy à chaîne courte en C1-C4 ou

- ◇ une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou

- ◇ une benzamidine ou

- ◇ une pyridine

- le cycle aromatique ou non aromatique représente

- ◇ une quinoléine éventuellement substituée par au moins
  - un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou
  - un groupe alkyle ou alkoxy à chaîne courte en C1-C4 ou

- ◇ une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou

- ◇ une benzamidine ou

- ◇ une pyridine ou

- ◇ un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène, alkoxy en C1-C4, cyano, carbonylamino éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4, guanyl, alkylthio en C1-C4, amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle, nitro, alkylèneamino en C1-C4 ou alkénylèneamino en C2-C4 ou

- ◇ un noyau hétérocyclique aromatique ou non aromatique

## (I)

**cycle aromatique azoté –  $(NR_3)_p$  –  $(CO)_n$  – répartiteur –  $(CO)_m$  –  $(NR'_3)_q$  –  
cycle aromatique ou non aromatique**

avec n, m, p et q identiques ou différents représentent l'entier 0 ou 1,  
dans laquelle

- le cycle aromatique azoté, représente :

- ◇ une quinoléine éventuellement substituée par au moins
  - un groupe  $N(R_a)(R_b)$  dans lequel  $R_a$  et  $R_b$ , identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou
  - un groupe alkyle ou alkoxy à chaîne courte en C1-C4 ou

- ◇ une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou

- ◇ une benzamidine ou
- ◇ une pyridine

- le cycle aromatique ou non aromatique représente

- ◇ une quinoléine éventuellement substituée par au moins
  - un groupe  $N(R_a)(R_b)$  dans lequel  $R_a$  et  $R_b$ , identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou
  - un groupe alkyle ou alkoxy à chaîne courte en C1-C4 ou

- ◇ une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou

- ◇ une benzamidine ou
- ◇ une pyridine ou
- ◇ un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène, alkoxy en C1-C4, cyano, carbonylamino éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4, guanyl, alkylthio en C1-C4, amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle, nitro, alkylèneamino en C1-C4 ou alkénylèneamino en C2-C4 ou

- ◇ un noyau hétérocyclique aromatique ou non aromatique

mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4

- R3 et R'3, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4

- le répartiteur représente :

- ◇ un groupe triazine éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone et les radicaux thio, oxy ou amino eux mêmes éventuellement substitués par une ou plusieurs chaînes alkyle à chaîne courte contenant 1 à 4 atomes de carbone ou

- ◇ un radical hétérocyclique renfermant 5 à 6 chaînons renfermant un atome de soufre, d'oxygène ou d'azote

- ◇ un radical phényle, -NH-phényle-NH-, -NH-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-phényle-NH-, -CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-phényle-, -phényle-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-thiényl-, -thiényl-CH<sub>2</sub>-, le radical -CH=CH-, ou

- ◇ un groupe diazine,

les radicaux hétérocycliques, phényle, -NH-phényle-NH-, -NH-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-phényle-NH-, -CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-phényle-, -phényle-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-thiényl-, -thiényl-CH<sub>2</sub>-, le radical -CH=CH-, et diazine étant

éventuellement substitués par les mêmes groupes que la triazine étant entendu que lorsque le répartiteur représente phényle éventuellement substitué par NH<sub>2</sub>, que n, m, p et q représentent 1 et R3 et R3' représentent hydrogène alors le cycle aromatique azoté et le cycle aromatique ne représentent pas tous deux une quinoléine non substituée ou substituée sur son atome d'azote par un radical alkyle renfermant 1 à 6 atomes de carbone, ou un de ses sels et lorsque le répartiteur représente une triazine et p et q représentent tous deux l'entier 1 alors n et m ne représentent pas tous deux l'entier 0.

mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4

- R3 et R'3, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4

- le répartiteur représente :

- ◊ un groupe triazine éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone et les radicaux thio, oxy ou amino eux mêmes éventuellement substitués par une ou plusieurs chaînes alkyle à chaîne courte contenant 1 à 4 atomes de carbone ou

- ◊ un radical hétérocyclique renfermant 5 à 6 chaînons renfermant un atome de soufre, d'oxygène ou d'azote

- ◊ un radical phényle, -NH-phényle-NH-, -NH-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-phényle-NH-, -CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-phényle-, -phényle-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-thiényl-, -thiényl-CH<sub>2</sub>-, le radical -CH=CH-, ou

- ◊ un groupe diazine,

les radicaux hétérocycliques, phényle, -NH-phényle-NH-, -NH-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-phényle-NH-, -CH<sub>2</sub>-phényle-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-phényle-, -phényle-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-thiényl-, -thiényl-CH<sub>2</sub>-, le radical -CH=CH-, et diazine étant éventuellement substitués par les mêmes groupes que la triazine

étant entendu que lorsque le répartiteur représente phényle éventuellement substitué par NH<sub>2</sub>, que n, m, p et q représentent 1 et R3 et R3' représentent hydrogène alors le cycle aromatique azoté et le cycle aromatique ne représentent pas tous deux une quinoléine non substituée ou substituée sur son atome d'azote par un radical alkyle renfermant 1 à 6 atomes de carbone, ou un de ses sels et lorsque le répartiteur représente une triazine et p et q représentent tous deux l'entier 1 alors n et m ne représentent pas tous deux l'entier 0.

La présente invention décrit la préparation de diamides hétérocycliques de formule générale **(IB)** suivante, comme ligands hautement spécifiques d'ADN en G-quadruplexe et leur utilisation comme inhibiteurs de télomérase :

**(IB)**

5 **cycle aromatique azoté possédant un atome d'azote sous forme quaternaire – (NR<sub>3</sub>)<sub>p</sub> – CO- répartiteur – (CO)<sub>m</sub> – (NR'<sub>3</sub>)<sub>q</sub> –X- cycle aromatique ou non aromatique**

avec m, p et q identiques ou différents représentent l'entier 0 ou 1,  
dans laquelle

10 • le cycle aromatique azoté possédant un atome quaternaire, représente :

- ◇ une quinoléine éventuellement substituée par au moins
  - un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou
  - un groupe alkyle ou alkoxy à chaîne courte en C1-C4 ou

15

◇ et dont l'atome d'azote est quaternarisé par une chaîne alkyle en C1-C4, éventuellement substituée par un radical hydroxy, carboxy, alkoxy en C1-C4, alkylthio en C1-C4, amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle,

20

• le cycle aromatique ou non aromatique représente

- ◇ une quinoléine éventuellement substituée par au moins
  - un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou
  - un groupe alkyle ou alkoxy à chaîne courte en C1-C4 ou

25

◇ une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou

30

◇ une benzamidine ou

◇ une pyridine ou

◇ un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène, alkoxy en C1-C4, cyano, carbonylamino éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4, guanyl, alkylthio en

35

La présente invention décrit la préparation de diamides hétérocycliques de formule générale **(IB)** suivante, comme ligands hautement spécifiques d'ADN en G-quadruplexe et leur utilisation comme inhibiteurs de télomérase :

**(IB)**

5 **cycle aromatique azoté possédant un atome d'azote sous forme quaternaire – (NR<sub>3</sub>)<sub>p</sub> – CO- répartiteur – (CO)<sub>m</sub> – (NR'<sub>3</sub>)<sub>q</sub> –X- cycle aromatique ou non aromatique**

avec m, p et q identiques ou différents représentent l'entier 0 ou 1, dans laquelle

- 10 • le cycle aromatique azoté possédant un atome quaternaire, représente :
- ◇ une quinoléine éventuellement substituée par au moins
    - un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou
    - un groupe alkyle ou alkoxy à chaîne courte en C1-C4 ou
  - ◇ et dont l'atome d'azote est quaternarisé par une chaîne alkyle en C1-C4, éventuellement substituée par un radical hydroxy, carboxy, alkoxy en C1-C4, alkylthio en C1-C4, amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle,
  - 20 • le cycle aromatique ou non aromatique représente
    - ◇ une quinoléine éventuellement substituée par au moins
      - un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou
      - un groupe alkyle ou alkoxy à chaîne courte en C1-C4 ou
    - ◇ une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou
    - 30 ◇ une benzamidine ou
    - ◇ une pyridine ou
    - ◇ un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène, alkoxy en C1-C4, cyano, carbonylamino éventuellement substitué par un ou
    - 35

C1-C4, amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle, nitro, alkylèneamino en C1-C4 ou alkénylèneamino en C2-C4 ou

- ◇ un noyau hétérocyclique aromatique ou non aromatique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4, et dont l'hétéroatome, lorsqu'il représente un atome d'azote, peut être éventuellement sous forme quaternaire.

- R3 et R'3, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou aralkyle, dont la partie alkyle est en C1-C4.

- X représente une simple liaison, ou un radical alkyle droit ou ramifié en C1-C4, un radical alkényle en C2-C4, un radical alkynyle en C2-C4 ou un radical phényle.

- le répartiteur représente :

◇ un radical hétérocyclique renfermant 5 à 6 chaînons renfermant un atome de soufre, d'oxygène ou d'azote

◇ un radical phényle, ou

◇ un groupe diazine ou triazine,

les radicaux hétérocycliques, phényle, diazine ou triazine étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone et les radicaux thio, oxy ou amino eux mêmes éventuellement substitués par une ou plusieurs chaînes alkyle à chaîne courte contenant 1 à 4 atomes de carbone.

Lesdits produits de formule (IB) peuvent sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (IB).

Dans les composés décrits dans la présente invention :

- le terme radical alkyle ou alk désigne un radical linéaire ou ramifié renfermant au plus 12 atomes de carbone choisi parmi les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle, pentyle,

plusieurs groupes alkyle en C1-C4, guanyl, alkylthio en C1-C4, amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle, nitro, alkylèneamino en C1-C4 ou alkénylèneamino en C2-C4 ou

◇ un noyau hétérocyclique aromatique ou non aromatique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4, et dont l'hétéroatome, lorsqu'il représente un atome d'azote, peut être éventuellement sous forme quaternaire.

• R3 et R'3, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou aralkyle, dont la partie alkyle est en C1-C4.

• X représente une simple liaison, ou un radical alkyle droit ou ramifié en C1-C4, un radical alkényle en C2-C4, un radical alkynyle en C2-C4 ou un radical phényle.

• le répartiteur représente :

◇ un radical hétérocyclique renfermant 5 à 6 chaînons renfermant un atome de soufre, d'oxygène ou d'azote

◇ un radical phényle, ou

◇ un groupe diazine ou triazine,

les radicaux hétérocycliques, phényle, diazine ou triazine étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone et les radicaux thio, oxy ou amino eux-mêmes éventuellement substitués par une ou plusieurs chaînes alkyle à chaîne courte contenant 1 à 4 atomes de carbone,

étant entendu que pour les produits de formule (IB) dans laquelle X représente une simple liaison, lorsque le répartiteur représente phényle éventuellement substitué par NH<sub>2</sub>, que m, p et q représentent 1 et R3 et R3' représentent hydrogène alors le cycle aromatique azoté et le cycle aromatique ne représentent pas tous deux une quinoléine non substituée ou substituée sur son atome d'azote par un radical alkyle renfermant 1 à 6 atomes de carbone,



isopentyle, sec-pentyle, tert-pentyle, néo-pentyle, hexyle, isohexyle, sec-hexyle, tert-hexyle et également heptyle, octyle, nonyle, décyle, undécyle et dodécyle, ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés,

On cite plus particulièrement les radicaux alkyle ayant au plus 6 atomes de carbone et notamment les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, terbutyle, pentyle linéaire ou ramifié, hexyle linéaires ou ramifiés.

- le terme radical alkényle désigne un radical linéaire ou ramifié renfermant au plus 12 atomes de carbone et préférentiellement 4 atomes de carbone choisi par exemple parmi les valeurs suivantes: éthényle ou vinyle, propényle ou allyle, 1-propényle, n-butényle, i-butényle, 3-méthylbut-2-ényle, n-pentényle, hexényle, heptényle, octényle, cyclohexylbutényle et décényle ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés.

Parmi les valeurs alkényle, on cite plus particulièrement les valeurs allyle ou butényle.

- le terme radical alkynyle désigne un radical linéaire ou ramifié renfermant au plus 12 atomes de carbone et préférentiellement 4 atomes de carbone choisi par exemple parmi les valeurs suivantes: éthyne, propyne ou propargyle, butyne, n-butyne, i-butyne, 3-méthylbut-2-yne, pentyne ou hexyne ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés.

Parmi les valeurs alkynyle, on cite plus particulièrement la valeur propargyle.

- le terme radical aryle désigne les radicaux insaturés, monocycliques ou constitués de cycles condensés, carbocycliques. Comme exemples de tel radical aryle, on peut citer les radicaux phényle ou naphthyle,

On cite plus particulièrement le radical phényle.

- par arylalkyle on entend les radicaux résultant de la combinaison des radicaux alkyle cités précédemment éventuellement substitués et les radicaux aryles également cités ci-dessus, éventuellement substitués : on cite par exemple les radicaux benzyle, phényléthyle, 2-phénéthyle, triphénylméthyle ou naphthylméthyle.

- le terme radical hétérocyclique désigne un radical carbocyclique saturé (hétérocycloalkyle) ou insaturé (hétéroaryle) constitué au plus de 6 chaînons interrompus par un ou plusieurs hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre.

Comme radicaux hétérocycloalkyles, on peut citer notamment les radicaux

ou un de ses sels et lorsque le répartiteur représente une triazine et p et q représentent tous deux l'entier 1 alors m ne représente pas l'entier 0.

lesdits produits de formule (IB) peuvent sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (IB).

Dans les composés décrits dans la présente invention :

- le terme radical alkyle ou alk désigne un radical linéaire ou ramifié renfermant au plus 12 atomes de carbone choisi parmi les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle, pentyle, isopentyle, sec-pentyle, tert-pentyle, néo-pentyle, hexyle, isohexyle, sec-hexyle, tert-hexyle et également heptyle, octyle, nonyle, décyle, undécyle et dodécyle, ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés,

On cite plus particulièrement les radicaux alkyle ayant au plus 6 atomes de carbone et notamment les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, terbutyle, pentyle linéaire ou ramifié, hexyle linéaires ou ramifiés.

- le terme radical alkényle désigne un radical linéaire ou ramifié renfermant au plus 12 atomes de carbone et préférentiellement 4 atomes de carbone choisi par exemple parmi les valeurs suivantes: éthényle ou vinyle, propényle ou allyle, 1-propényle, n-butényle, i-butényle, 3-méthylbut-2-ényle, n-pentényle, hexényle, heptényle, octényle, cyclohexylbutényle et décényle ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés.

Parmi les valeurs alkényle, on cite plus particulièrement les valeurs allyle ou butényle.

- le terme radical alkynyle désigne un radical linéaire ou ramifié renfermant au plus 12 atomes de carbone et préférentiellement 4 atomes de carbone choisi par exemple parmi les valeurs suivantes: éthyne, propyne ou propargyle, butyne, n-butyne, i-butyne, 3-méthylbut-2-yne, pentyne ou hexyne ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés.

Parmi les valeurs alkynyle, on cite plus particulièrement la valeur propargyle.

- le terme radical aryle désigne les radicaux insaturés, monocycliques ou constitués de cycles condensés, carbocycliques. Comme exemples de tel radical aryle, on peut citer les radicaux phényle ou naphthyle,

On cite plus particulièrement le radical phényle.

dioxolane, dioxane, dithiolane, thiooxolane, thiooxane, oxirannyle, oxolannyle, dioxolannyle, pipérazinyle, pipéridinyle, pyrrolidinyle, imidazolidinyle, pyrazolidinyle, morpholinyle ou encore tétrahydrofuryle, tétrahydrothiényne, chromanyle, dihydrobenzofuranyne, indolinyle, pipéridinyle, perhydropyranyle, 5 pyrindolinyle, tétrahydroquinoléinyle, tétrahydroisoquinoléinyle ou thioazolidinyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués.

Parmi les radicaux hétérocycloalkyles, on peut citer notamment les radicaux pipérazinyle éventuellement substitué, pipéridinyle éventuellement substitué, pyrrolidinyle éventuellement substitué, imidazolidinyle, pyrazolidinyle, 10 morpholinyle ou thioazolidinyle.

Par radical hétérocycloalkylalkyle, on entend les radicaux dans lesquels les restes hétérocycloalkyle et alkyle ont les significations précédentes

Parmi les radicaux hétéroaryles à 5 chaînons on peut citer les radicaux furyle tel que 2-furyle, thiényne tel que 2-thiényne et 3-thiényne, pyrrolyle, diazolyne, 15 thiazolyne, thiadiazolyne, thiatriazolyne, isothiazolyne, oxazolyne oxadiazolyne, 3- ou 4-isoxazolyne, imidazolyne, pyrazolyne, isoxazolyne.

Parmi les radicaux hétéroaryles à 6 chaînons on peut citer notamment les radicaux pyridyle tel que 2-pyridyle, 3-pyridyle et 4-pyridyle, pyrimidyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, pyrazinyle et tétrazolyne.

20 Comme radicaux hétéroaryles condensés contenant au moins un hétéroatome choisi parmi le soufre, l'azote et l'oxygène, on peut citer par exemple benzothiényne tel que 3-benzothiényne, benzofuryne, benzofurannyle, benzopyrrolyne, benzimidazolyne, benzoxazolyne, thionaphtyle, indolyne, purinyle, quinoléinyle, isoquinoléinyle et naphtyridinyle.

25 Parmi les radicaux hétéroaryles condensés, on peut citer plus particulièrement les radicaux benzothiényne, benzofurannyle, indolyne ou quinoléinyle, benzimidazolyne, benzothiazolyne, furyne, imidazolyne, indolizinyle, isoxazolyne, isoquinolinyle, isothiazolyne, oxadiazolyne, pyrazinyle, pyridazinyle, pyrazolyne, pyridyle, pyrimidinyle, pyrrolyne, quinazolinyle, 1,3,4- 30 thiadiazolyne, thiazolyne, thiényne et groupes triazolyne, ces radicaux étant éventuellement substitués comme indiqué pour les radicaux hétéroaryles.

Dans les produits de formule (IB) tels que définis ci-dessus, on cite plus particulièrement ceux pour lesquels R<sup>3</sup> et R'<sup>3</sup>, identiques ou différents, 35 représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou aralkyle dans lequel le radical alkyle est C1-C4, X représente

- par arylalkyle on entend les radicaux résultant de la combinaison des radicaux alkyle cités précédemment éventuellement substitués et les radicaux aryles également cités ci-dessus, éventuellement substitués : on cite par exemple les radicaux benzyle, phényléthyle, 2-phénéthyle, triphénylméthyle ou naphthyléméthyle.

- le terme radical hétérocyclique désigne un radical carbocyclique saturé (hétérocycloalkyle) ou insaturé (hétéroaryle) constitué au plus de 6 chaînons interrompus par un ou plusieurs hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre.

Comme radicaux hétérocycloalkyles, on peut citer notamment les radicaux dioxolane, dioxane, dithiolane, thiooxolane, thiooxane, oxirannyle, oxolannyle, dioxolannyle, pipérazinyle, pipéridinyle, pyrrolidinyle, imidazolidinyle, pyrazolidinyle, morpholinyle ou encore tétrahydrofuryle, tétrahydrothiényne, chromanyne, dihydrobenzofuranyne, indolinyle, pipéridinyle, perhydropyranyne, pyrindolinyle, tétrahydroquinoléinyle, tétrahydroisoquinoléinyle ou thioazolidinyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués.

Parmi les radicaux hétérocycloalkyles, on peut citer notamment les radicaux pipérazinyle éventuellement substitué, pipéridinyle éventuellement substitué, pyrrolidinyle éventuellement substitué, imidazolidinyle, pyrazolidinyle, morpholinyle ou thioazolidinyle.

Par radical hétérocycloalkylalkyle, on entend les radicaux dans lesquels les restes hétérocycloalkyle et alkyle ont les significations précédentes

Parmi les radicaux hétéroaryles à 5 chaînons on peut citer les radicaux furyne tel que 2-furyne, thiényne tel que 2-thiényne et 3-thiényne, pyrrolyne, diazolyne, thiazolyne, thiadiazolyne, thiatriazolyne, isothiazolyne, oxazolyne oxadiazolyne, 3- ou 4-isoxazolyne, imidazolyne, pyrazolyne, isoxazolyne.

Parmi les radicaux hétéroaryles à 6 chaînons on peut citer notamment les radicaux pyridyne tel que 2-pyridyne, 3-pyridyne et 4-pyridyne, pyrimidyne, pyrimidinyle, pyridazinyle, pyrazinyle et tétrazolyne.

Comme radicaux hétéroaryles condensés contenant au moins un hétéroatome choisi parmi le soufre, l'azote et l'oxygène, on peut citer par exemple benzothiényne tel que 3-benzothiényne, benzofuryne, benzofurannyle, benzopyrrolyne, benzimidazolyne, benzoxazolyne, thionaphtyle, indolyne, purinyne, quinoléinyle, isoquinoléinyle et naphtyridinyle.

Parmi les radicaux hétéroaryles condensés, on peut citer plus particulièrement les radicaux benzothiényne, benzofurannyle, indolyne ou

une simple liaison, un radical alkyle en C1-C4, un radical alkényle ou alkynyle en C2-C4 ou un radical phényle, les autres substituants étant choisis parmi les valeurs indiquées ci-dessus.

On entend au sens de la formule ci-dessus par cycle aromatique azoté un  
5 hétérocycle comportant au moins un atome d'azote ou un groupe aromatique ne comportant pas d'hétéroatome dans le cycle mais contenant au moins un atome d'azote dans une chaîne hydrocarbonée liée au cycle comme par exemple une chaîne guanidino ou guanyl.

Il est évident que les motifs quinoléines peuvent être substitués par tout autre  
10 groupe n'intervenant pas dans l'application visée, ainsi des groupes acridines ou isoquinoléines ou quinazolines ou quinoxalines ou phthalazines ou benzothiazines ou benzoxazines ou phénoxazines ou phénothiazines sont inclus dans la définition des groupes quinoléines.

15 On préfère parmi l'ensemble des composés ci-dessus ceux comportant un répartiteur choisi parmi les groupes hétérocycliques tels que par exemple pyridyle, ou thiényle, un radical phényle, une diazine ou une triazine. Parmi les groupes diazines on préfère utiliser les pyridazines.

On préfère parmi l'ensemble des composés ci-dessus ceux comportant un  
20 répartiteur méta-disubstitué par les groupements « cycle aromatique azoté possédant un atome d'azote sous forme quaternaire –  $(NR_3)_p - CO$  » et «  $(CO)_m - (NR'_3)_q$  - cycle aromatique ou non aromatique » tels que définis ci-dessus.

Parmi les composés de la présente invention, on préfère notamment les  
25 composés dont l'hétérocycle sous forme quaternaire est une quinoléine.

Parmi les composés de la présente invention, on préfère notamment les composés définis ci-dessus caractérisés en ce que m, p et q représentent l'entier 1.

30 Parmi les composés de la présente invention, on préfère tout spécialement les composés dont le répartiteur représente une pyridine-2,6-disubstituée ou une pyridazine-2,6-disubstituée par les groupements « cycle aromatique azoté possédant un atome d'azote quaternaire sous forme quaternaire –  $(NR_3)_p - CO$  » et «  $(CO)_m - (NR'_3)_q$  - cycle aromatique ou non  
35 aromatique » et dont l'hétérocycle quaternarisé est un N-méthyl-quinolinium.

quinoléinyle, benzimidazolyle, benzothiazolyle, furyle, imidazolyle, indolizinyle, isoxazolyle, isoquinolinyle, isothiazolyle, oxadiazolyle, pyrazinyle, pyridazinyle, pyrazolyle, pyridyle, pyrimidinyle, pyrrolyle, quinazolinyle, 1,3,4-thiadiazolyle, thiazolyle, thiényle et groupes triazolyle, ces radicaux étant éventuellement substitués comme indiqué pour les radicaux hétéroaryles.

Dans les produits de formule (IB) tels que définis ci-dessus, on cite plus particulièrement ceux pour lesquels R<sup>3</sup> et R'<sup>3</sup>, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou aralkyle dans lequel le radical alkyle est C1-C4, X représente une simple liaison, un radical alkyle en C1-C4, un radical alkényle ou alkynyle en C2-C4 ou un radical phényle, les autres substituants étant choisis parmi les valeurs indiquées ci-dessus.

On entend au sens de la formule ci-dessus par cycle aromatique azoté un hétérocycle comportant au moins un atome d'azote ou un groupe aromatique ne comportant pas d'hétéroatome dans le cycle mais contenant au moins un atome d'azote dans une chaîne hydrocarbonée liée au cycle comme par exemple une chaîne guanidino ou guanyl.

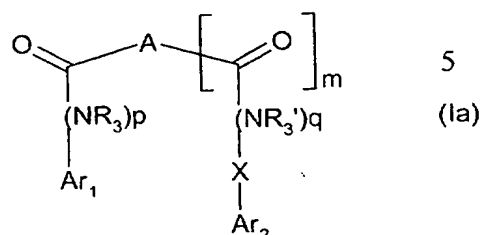
Il est évident que les motifs quinoléines peuvent être substitués par tout autre groupe n'intervenant pas dans l'application visée, ainsi des groupes acridines ou isoquinoléines ou quinazolines ou quinoxalines ou phthalazines ou benzothiazines ou benzoxazines ou phénoxazines ou phénothiazines sont inclus dans la définition des groupes quinoléines.

On préfère parmi l'ensemble des composés ci-dessus ceux comportant un répartiteur choisi parmi les groupes hétérocycliques tels que par exemple pyridyle, ou thiényle, un radical phényle, une diazine ou une triazine,. Parmi les groupes diazines on préfère utiliser les pyrazines.

On préfère parmi l'ensemble des composés ci-dessus ceux comportant un répartiteur méta-disubstitué par les groupements « cycle aromatique azoté possédant un atome d'azote sous forme quaternaire – (NR<sub>3</sub>)<sub>p</sub> – CO » et « (CO)<sub>m</sub> – (NR'<sub>3</sub>)<sub>q</sub> - cycle aromatique ou non aromatique » tels que définis ci-dessus.

Parmi les composés de la présente invention, on préfère notamment les composés dont l'hétérocycle sous forme quaternaire est une quinoléine.

La présente invention a particulièrement notamment pour objet les produits de formule (IB) tels que définis ci-dessus caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (Ia) ci-dessous :



10

avec m, p et q identiques ou différents représentent l'entier 0 ou 1

• A représente:

15      ◇ un radical hétérocyclique renfermant 5 à 6 chaînons renfermant un atome de soufre, d'oxygène ou d'azote

◇ un radical phényle, ou

◇ un groupe diazine ou triazine,

les radicaux hétérocycliques, phényle, diazine ou triazine étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les  
20      atomes d'halogène, les radicaux alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone et les radicaux thio, oxy ou amino eux mêmes éventuellement substitués par une ou plusieurs chaînes alkyle à chaîne courte contenant 1 à 4 atomes de carbone,

25      - Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> identiques ou différents représentent

quand Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> sont identiques, ils représentent un cycle aromatique azoté possédant un atome quaternaire représenté par une quinoléine éventuellement substituée par au moins

30      - un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou

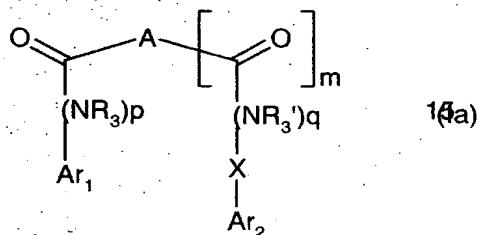
- un groupe alkyle ou alkoxy à chaîne courte en C1-C4 ou

35      ◇ et dont l'atome d'azote est quaternarisé par une chaîne alkyle en C1-C4, éventuellement substituée par un radical hydroxy, carboxy, alkoxy en C1-C4, alkylthio en C1-C4, amino, alkylamino en

Parmi les composés de la présente invention, on préfère notamment les composés définis ci-dessus caractérisés en ce que m, p et q représentent l'entier 1.

Parmi les composés de la présente invention, on préfère tout spécialement les composés dont le répartiteur représente une pyridine-2,6-disubstituée ou une pyrazine-2,6-disubstituée par les groupements « cycle aromatique azoté possédant un atome d'azote quaternaire sous forme quaternaire – (NR<sub>3</sub>)p – CO » et « (CO)m – (NR<sub>3</sub>)q - cycle aromatique ou non aromatique » et dont l'hétérocycle quaternarisé est un N-méthyl-quinolinium.

La présente invention a particulièrement notamment pour objet les produits de formule (IB) tels que définis ci-dessus caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (Ia) ci-dessous :



avec m, p et q identiques ou différents représentent l'entier 0 ou 1.

20

• A représente:

◇ un radical hétérocyclique renfermant 5 à 6 chaînons renfermant un atome de soufre, d'oxygène ou d'azote

◇ un radical phényle, ou

◇ un groupe diazine ou triazine,

25

les radicaux hétérocycliques, phényle, diazine ou triazine étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone et les radicaux thio, oxy ou amino eux mêmes éventuellement substitués par une ou plusieurs chaînes alkyle à chaîne courte contenant 1 à 4 atomes de carbone,

30

- Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> identiques ou différents représentent

quand Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> sont identiques, ils représentent un cycle aromatique azoté possédant un atome quaternaire représenté par une quinoléine éventuellement substituée par au moins



C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle, quand Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> sont différents

Ar<sub>1</sub> représente l'une des possibilités ci-dessus et Ar<sub>2</sub> représente

- \* un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène, alkoxy en C1-C4, cyano, carbonylamino éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4, guanyl, alkylthio en C1-C4, amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle, nitro, alkylèneamino en C1-C4 ou alkénylèneamino en C2-C4
- \* une benzamidine
- \* un noyau pyridyle
- \* un noyau hétérocyclique aromatique ou non aromatique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4,
  - R<sub>3</sub> et R'<sub>3</sub>, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4, ou aralkyle dans lequel le radical alkyle est C1-C4,
  - X représente une simple liaison, un radical alkyle en C1-C4, un radical alkényle ou alkynyle en C2-C4 ou un radical phényle,

lesdits produits de formule (Ia) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Ia).

La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (Ia) tels que définis ci-dessus dans laquelle X représente un radical alkyle en C1-C4, les autres substituants des produits de formule (Ia) étant choisis parmi les valeurs indiquées ci-dessus,

lesdits produits de formule (Ia) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Ia).

- un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou
- un groupe alkyle ou alkoxy à chaîne courte en C1-C4 ou

5

◇ et dont l'atome d'azote est quaternarisé par une chaîne alkyle en C1-C4, éventuellement substituée par un radical hydroxy, carboxy, alkoxy en C1-C4, alkylthio en C1-C4, amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle,

10 quand Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> sont différents

Ar<sub>1</sub> représente l'une des possibilités ci-dessus et Ar<sub>2</sub> représente

- \* un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène, alkoxy en C1-C4, cyano, carbonylamino éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4, guanyl, alkylthio en C1-C4, amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle,

15

nitro, alkylèneamino en C1-C4 ou alkénylèneamino en C2-C4

\* une benzamidine

\* un noyau pyridyle

20

\* un noyau hétérocyclique aromatique ou non aromatique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4,

25

- R<sup>3</sup> et R<sup>3'</sup>, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou aralkyle dans lequel le radical alkyle est C1-C4,
- X représente une simple liaison, un radical alkyle en C1-C4, un radical alkényle ou alkynyle en C2-C4 ou un radical phényle,

30

lesdits produits de formule (Ia) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Ia).

La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (Ia) tels que définis ci-dessus dans laquelle X représente un radical alkyle en C1-C4, les

La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (Ia) tels que définis ci-dessus dans laquelle caractérisés en ce que A est choisi parmi les groupes hétérocycliques, tels que par exemple pyridyle ou thiényl, un radical phényle, une diazine ou une triazine tels que définis ci-dessus.

- 5 La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (Ia) tels que définis ci-dessus caractérisés en ce que les groupes diazines que peut représenter A sont des pyrazines.

- 10 La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (Ia) tels que définis ci-dessus dans laquelle caractérisés en ce que A est méta-disubstitué par les groupements « cycle aromatique azoté possédant un atome d'azote sous forme quaternaire –  $(NR_3)_p - CO$  » et «  $(CO)_m - (NR'_3)_q$  - cycle aromatique ou non aromatique » tels que définis ci-dessus.

- 15 La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (Ia) tels que définis ci-dessus caractérisés en ce que l'hétérocycle sous forme quaternaire est une quinoléine.

- 20 La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (Ia) tels que définis ci-dessus caractérisés en ce que A représente une pyridine-2,6-disubstituée ou une pyridazine-2-6-disubstituée par les groupements « cycle aromatique azoté possédant un atome d'azote quaternaire sous forme quaternaire –  $(NR_3)_p - CO$  » et «  $(CO)_m - (NR'_3)_q$  - cycle aromatique ou non aromatique » et dont l'hétérocycle quaternarisé est un N-méthyl-quinolinium.

- 25 La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (Ia) tels que définis ci-dessus caractérisés en ce que p et q représentent l'entier 1.

La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (Ia) tels que définis ci-dessus caractérisés en ce que m, p et q représentent l'entier 1.

- 30 La présente invention a notamment pour objet les produits de formule (Ia) tels que définis ci-dessus caractérisés en ce que  $Ar_2$  représentent un groupe choisi parmi les groupes suivants : 4-amino- ou 4-méthylamino-, 4-diméthylamino- ou 4-alcoxy- quinolyl ou quinolinium dont le noyau quinolinium est éventuellement substitué par un ou deux groupe(s) méthyle.

autres substituants des produits de formule (Ia) étant choisis parmi les valeurs indiquées ci-dessus,

lesdits produits de formule (Ia) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Ia).

La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (Ia) tels que définis ci-dessus dans laquelle caractérisés en ce que A est choisi parmi les groupes hétérocycliques, tels que par exemple pyridyle ou thiényle, un radical phényle, une diazine ou une triazine tels que définis ci-dessus.

La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (Ia) tels que définis ci-dessus caractérisés en ce que les groupes diazines que peut représenter A sont des pyrazines.

La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (Ia) tels que définis ci-dessus dans laquelle caractérisés en ce que A est méta-disubstitué par les groupements « cycle aromatique azoté possédant un atome d'azote sous forme quaternaire –  $(NR_3)_p - CO$  » et «  $(CO)_m - (NR'_3)_q$  - cycle aromatique ou non aromatique » tels que définis ci-dessus.

La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (Ia) tels que définis ci-dessus caractérisés en ce que l'hétérocycle sous forme quaternaire est une quinoléine.

La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (Ia) tels que définis ci-dessus caractérisés en ce que A représente une pyridine-2,6-disubstituée ou une pyrazine-2,6-disubstituée par les groupements « cycle aromatique azoté possédant un atome d'azote quaternaire sous forme quaternaire –  $(NR_3)_p - CO$  » et «  $(CO)_m - (NR'_3)_q$  - cycle aromatique ou non aromatique » et dont l'hétérocycle quaternarisé est un N-méthyl-quinolinium.

La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (Ia) tels que définis ci-dessus caractérisés en ce que p et q représentent l'entier 1.

La présente invention a notamment pour objet les produits de formule (Ia) tels que définis ci-dessus caractérisés en ce que R<sup>3</sup> et R<sup>3'</sup> représentent l'hydrogène.

- La présente invention a particulièrement pour objet les produits de formule (IB) tels que définis ci-dessus dont les noms suivent:
- le diiodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]
  - le diiodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[(4-diméthylamino-1-méthyl-quinaldinio-6-yl)amide].
  - 10 - le diiodure de l'acide 2,6-pyrazine-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]
  - le diiodure de l'acide 1,3-benzène-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]
  - le diiodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinaldinio-6-yl)amide]
  - 15 - l'iodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[(4-amino-quinaldinio-6-yl)amide], isolé sous sa forme tautomère imino ci-dessous :
  - le diiodure de l'acide 2,6-benzène-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinaldinio-6-yl)amide]
  - 20 - le diiodure de l'acide 2,4-pyridine-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolin-6-yl)amide]
  - l'iodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[(1-méthyl-quinolinio-3-yl)amide],
  - 25 - l'iodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[(1-méthyl-quinolinio-5-yl)amide]
  - le diiodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolinio-3-yl)amide]
  - le diiodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[2-(1-méthyl-pipéridinio-1-yl)éthylamide]
  - 30

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

35

La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (Ia) tels que définis ci-dessus caractérisés en ce que m, p et q représentent l'entier 1.

La présente invention a notamment pour objet les produits de formule (Ia) tels que définis ci-dessus caractérisés en ce que Ar<sub>2</sub> représentent un groupe  
5 choisi parmi les groupes suivants : 4-amino- ou 4-méthylamino-, 4-diméthylamino- ou 4-alcoxy-quinolyl ou quinolinium dont le noyau quinolinium est éventuellement substitué par un ou deux groupe(s) méthyle.

La présente invention a notamment pour objet les produits de formule (Ia) tels que définis ci-dessus caractérisés en ce que R<sub>3</sub> et R<sub>3</sub>' représentent  
10 l'hydrogène.

La présente invention a particulièrement pour objet les produits de formule (IB) tels que définis ci-dessus dont les noms suivent:

- le diiodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]
- 15 - le diiodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[(4-diméthylamino-1-méthyl-quinolindio-6-yl)amide].
- le diiodure de l'acide 2,6-pyrazine-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]
- le diiodure de l'acide 1,3-benzène-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]
- 20 - le diiodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolindio-6-yl)amide]
- l'iodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[(4-amino-quinolindio-6-yl)amide], isolé sous sa forme tautomère imino ci-dessous :
- 25 - le diiodure de l'acide 2,6-benzène-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolindio-6-yl)amide]
- le diiodure de l'acide 2,4-pyridine-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolin-6-yl)amide]
- 30 - l'iodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[(1-méthyl-quinolinio-3-yl)amide],
- l'iodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[(1-méthyl-quinolinio-5-yl)amide]

La présente invention a ainsi particulièrement pour objet les produits de formule (IB) tels que définis ci-dessus dont les noms suivent :

- le diiodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]
- 5 - le diiodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[(4-diméthylamino-1-méthyl-quinaldinio-6-yl)amide].
- le diiodure de l'acide 2,6-pyrazine-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]
- le diiodure de l'acide 1,3-benzène-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]
- 10 - le diiodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinaldinio-6-yl)amide]
- l'iodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[(4-amino-quinaldinio-6-yl)amide], isolé sous sa forme tautomère imino ci-dessous
- 15 - le diiodure de l'acide 2,6-benzène-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinaldinio-6-yl)amide]
- le diiodure de l'acide 2,4-pyridine-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolin-6-yl)amide]
- 20 - l'iodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[(1-méthyl-quinolinio-3-yl)amide]
- l'iodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[(1-méthyl-quinolinio-5-yl)amide]
- le diiodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolinio-3-yl)amide]
- 25 ou les sels ou d'autres sels de ces composés
- lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases
- 30 minérales et organiques desdits produits de formule (I).

La présente invention a ainsi pour objet le produit de formule (IB) suivant:

le diiodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[2(-1-méthyl-pipéridinio-1-yl)éthylamide]

- ce produit de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition
- 35

- le diodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolinio-3-yl)amide]
- le diodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[2(-1-méthyl-pipéridinio-1-yl)éthylamide]
- 5 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

La présente invention a ainsi particulièrement pour objet les produits de  
10 formule (IB) tels que définis ci-dessus dont les noms suivent :

- le diodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]
- le diodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[(4-diméthylamino-1-méthyl-quinaldinio-6-yl)amide].
- 15 - le diodure de l'acide 2,6-pyrazine-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]
- le diodure de l'acide 1,3-benzène-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]
- le diodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinaldinio-6-yl)amide]
- 20 - l'iodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[(4-amino-quinaldinio-6-yl)amide], isolé sous sa forme tautomère imino ci-dessous
- le diodure de l'acide 2,6-benzène-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinaldinio-6-yl)amide]
- 25 - le diodure de l'acide 2,4-pyridine-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolin-6-yl)amide]
- l'iodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[(1-méthyl-quinolinio-3-yl)amide]
- 30 - l'iodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[(1-méthyl-quinolinio-5-yl)amide]
- le diodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolinio-3-yl)amide]

ou les sels ou d'autres sels de ces composés  
35 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères



avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques.

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation des produits de formule (IB) selon la présente invention : on décrit ainsi une méthode générale de synthèse comme suit.

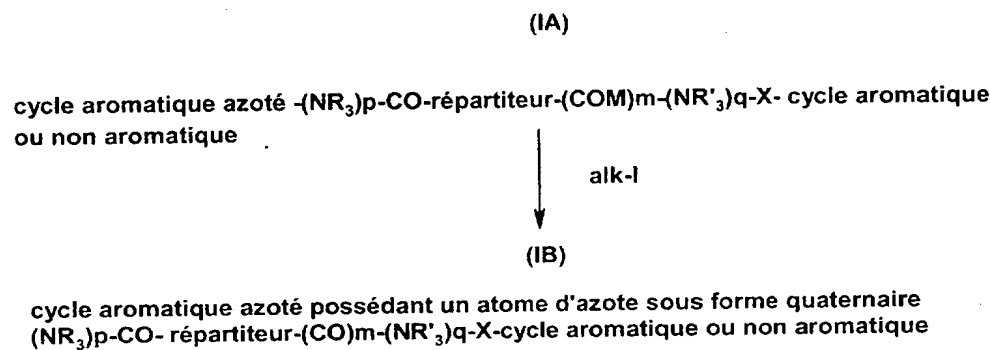
La présente invention a également pour objet un procédé de préparation des produits de formule (IB) selon la présente invention : on décrit ainsi une méthode générale de synthèse comme suit est un N-méthyl-quinolinium.

### Méthode générale de synthèse

10

Une méthode particulièrement intéressante dans le cadre de l'invention consiste à alkyler en fin de synthèse un produit de formule générale (IA) en produit de formule générale (IB) à l'aide d'un halogénure d'alkyle, ou éventuellement d'un sulfate d'alkyle selon le schéma général ci-dessous :

15



Les produits de formule générale (IA) dans lesquels X représente une simple liaison peuvent être préparés selon l'une quelconque des méthodes générales de synthèse décrites dans le brevet WO 0296903.

20

Les produits de formule générale (IA) dans lesquels X est différent d'une simple liaison peuvent avantageusement être préparés selon le schéma général ci-dessous :

possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

La présente invention a ainsi pour objet le produit de formule (IB) suivant:

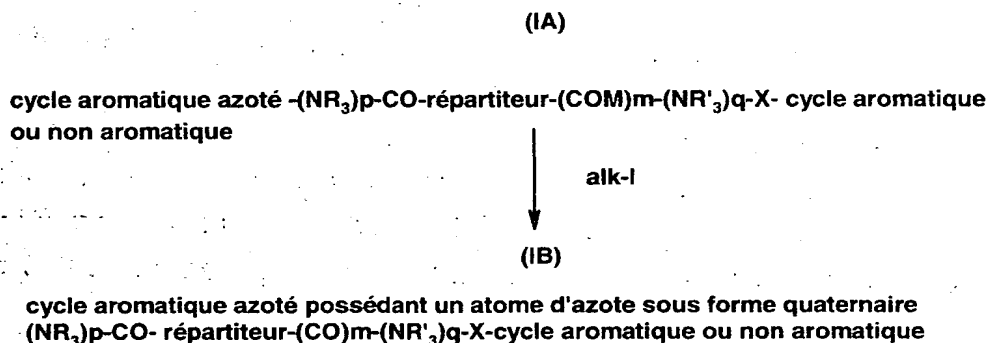
- 5 le diodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[2(-1-méthyl-pipéridinio-1-yl)éthylamide]  
ce produit de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques
- 10

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation des produits de formule (IB) selon la présente invention : on décrit ainsi une méthode générale de synthèse comme suit.

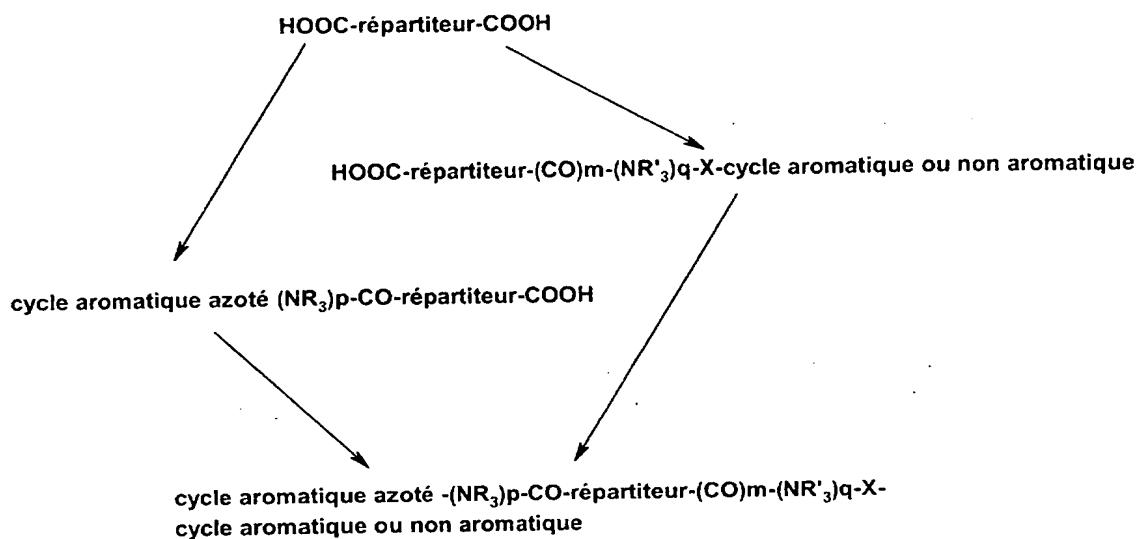
- La présente invention a également pour objet un procédé de préparation des produits de formule (IB) selon la présente invention : on décrit ainsi une méthode générale de synthèse comme suit est un N-méthyl-quinolinium.
- 15

#### Méthode générale de synthèse

- Une méthode particulièrement intéressante dans le cadre de l'invention consiste à alkyler en fin de synthèse un produit de formule générale (IA) en produit de formule générale (IB) à l'aide d'un halogénure d'alkyle, ou éventuellement d'un sulfate d'alkyle selon le schéma général ci-dessous :
- 20



- Les produits de formule générale (IA) dans lesquels X représente une simple liaison peuvent être préparés selon l'une quelconque des méthodes générales de synthèse décrites dans le brevet WO 0296903.
- 25



La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (IB) tels que définis ci-dessus caractérisés en ce qu'ils ont une activité inhibitrice des télomérases.

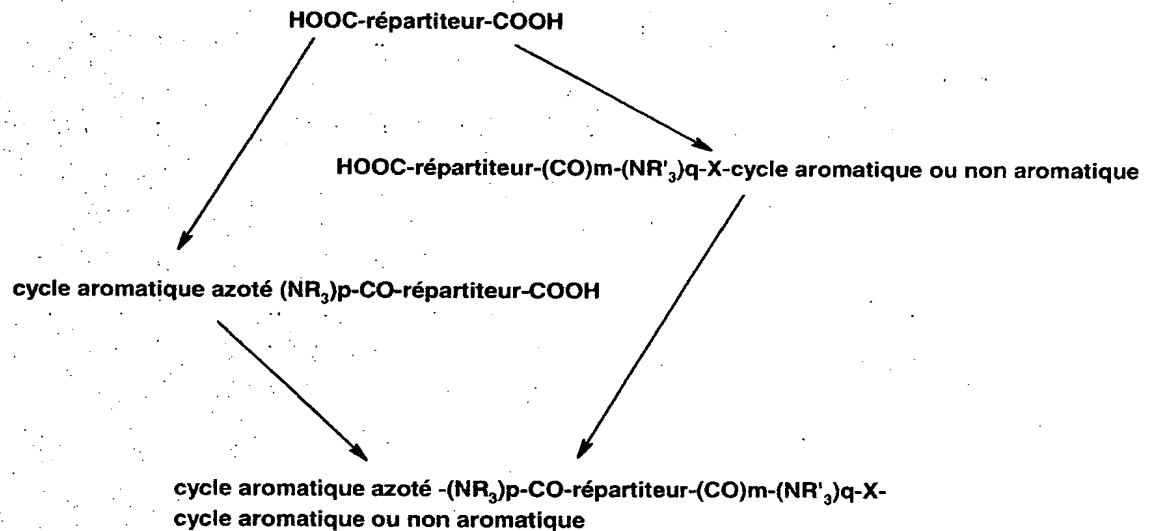
- 5 La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (IB) tels que définis ci-dessus caractérisés en ce qu'ils ont une activité anticancéreuse.

La présente invention a également pour objet à titre de médicaments, les produits de formule (IB) tels que définis ci-dessus, ainsi que leurs prodrugs, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

- 10 La présente invention a également pour objet à titre de médicaments, les produits de formule (Ia) telle que définie aux revendications précédentes ainsi que leurs prodrugs, lesdits produits de formule (Ia) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (Ia).

La présente invention a particulièrement pour objet à titre de médicaments, les produits décrits ci-après dans la partie expérimentale, ainsi que leurs

Les produits de formule générale (IA), dans lesquels X est différent d'une simple liaison, peuvent avantageusement être préparés selon le schéma général ci-dessous :



5

La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (IB) tels que définis ci-dessus caractérisés en ce qu'ils ont une activité inhibitrice des télomérases.

10 La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (IB) tels que définis ci-dessus caractérisés en ce qu'ils ont une activité anticancéreuse.

La présente invention a également pour objet à titre de médicaments, les produits de formule (IB) tels que définis ci-dessus, ainsi que leurs prodrugs, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

15

La présente invention a ainsi pour objet à titre de médicaments, les produits de formule (Ia) telle que définie aux revendications précédentes ainsi que leurs prodrugs, lesdits produits de formule (Ia) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (Ia).

20

prodrugs,

ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables de ces produits.

5

Le terme patient désigne les êtres humains mais aussi les autres mammifères.

Le terme "Prodrug" désigne un produit qui peut être transformé in vivo par des mécanismes métaboliques (tel que l'hydrolyse) en un produit de formule (I). Par exemple, un ester d'un produit de formule (I) contenant un  
10 groupe hydroxyle peut être converti par hydrolyse in vivo en sa molécule mère. Ou encore un ester d'un produit de formule (I) contenant un groupe carboxy peut être converti par hydrolyse in vivo en sa molécule mère.

15 Les produits peuvent être administrés par voie parentérale, buccale, perlinguale, rectale ou topique.

L'invention a aussi pour objet les compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles renferment, à titre de principe actif, un au moins  
20 des médicaments de formule générale (IB) telle que définie ci-dessus et notamment les produits décrits ci-après dans la partie expérimentale.

Ces compositions peuvent être présentées sous forme de solutions ou de suspensions injectables, de comprimés, de comprimés enrobés, de capsules, de sirops, de suppositoires, de crèmes, de pommades et de lotions.  
25 Ces formes pharmaceutiques sont préparées selon les méthodes usuelles. Le principe actif peut être incorporé à des excipients habituellement employés dans ces compositions, tels que les véhicules aqueux ou non, le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés  
30 paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

La dose usuelle, variable selon le sujet traité et l'affection en cause, peut être, par exemple, de 10 mg à 500 mg par jour chez l'homme, par voie orale.

35

La présente invention a également pour objet les compositions



La présente invention a particulièrement pour objet à titre de médicaments, les produits décrits ci-après dans la partie expérimentale, ainsi que leurs prodrugs,

ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec  
5 les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables de ces produits.

Le terme patient désigne les êtres humains mais aussi les autres mammifères.

Le terme "Prodrug" désigne un produit qui peut être transformé in vivo par  
10 des mécanismes métaboliques (tel que l'hydrolyse) en un produit de formule (I). Par exemple, un ester d'un produit de formule (I) contenant un groupe hydroxyle peut être converti par hydrolyse in vivo en sa molécule mère. Ou encore un ester d'un produit de formule (I) contenant un groupe carboxy peut être converti par hydrolyse in vivo en sa molécule mère.

15 Les produits peuvent être administrés par voie parentérale, buccale, perlinguale, rectale ou topique.

L'invention a aussi pour objet les compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles renferment, à titre de principe actif, un au moins des médicaments de formule générale (IB) telle que définie ci-dessus et  
20 notamment les produits décrits ci-après dans la partie expérimentale.

Ces compositions peuvent être présentées sous forme de solutions ou de suspensions injectables, de comprimés, de comprimés enrobés, de capsules, de sirops, de suppositoires, de crèmes, de pommades et de lotions. Ces formes pharmaceutiques sont préparées selon les méthodes usuelles. Le  
25 principe actif peut être incorporé à des excipients habituellement employés dans ces compositions, tels que les véhicules aqueux ou non, le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou  
30 émulsifiants, les conservateurs.

La dose usuelle, variable selon le sujet traité et l'affection en cause, peut être, par exemple, de 10 mg à 500 mg par jour chez l'homme, par voie orale.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques telles que définies ci-dessus contenant en plus, des

pharmaceutiques telles que définies ci-dessus contenant en plus, des principes actifs d'autres médicaments de chimiothérapie contre le cancer.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques telles que définies ci-dessus caractérisées en ce qu'elles  
5 sont utilisées comme médicaments, en particulier pour la chimiothérapie de cancers.

La présente invention a ainsi pour objet l'utilisation des composés définis ci-dessus comme produit pharmaceutique à usage humain.

La présente invention concerne également les associations thérapeutiques constituées d'un composé de formule (IB) telle que définie ci-dessus et d'un  
10 autre composé anticancéreux.

La présente invention concerne ainsi les associations thérapeutiques telles que définies ci-dessus caractérisées en ce que le composé anticancéreux est choisi parmi les agents alkylants, les dérivés du platine, les agents  
15 antibiotiques, les agents antimicrotubules, les anthracyclines, les topoisomérases des groupes I et II, les fluoropyrimidines, les analogues de cytidine, les analogues d'adénosine, les enzymes et composés divers tels que la L-asparaginase, l'hydroxyurée, l'acide trans-rétinoïque, la suramine, l'irinotecan, le topotecan, la dexrazoxane, l'amifostine, l'herceptin ainsi que  
20 les hormones oestrogéniques, androgéniques, les agents antivasculaires.

La présente invention concerne également une association thérapeutique constituée d'un composé de formule (IB) telle que définie ci-dessus et de radiations.

La présente invention concerne ainsi les associations telles que définies ci-dessus caractérisées en ce que chacun des composés ou des traitements est  
25 administré simultanément, séparément ou séquentiellement.

La présente invention concerne ainsi l'utilisation de produits de formule (IB) tels que définis ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables  
30 desdits produits de formule (IB) pour la préparation de médicaments destinés à traiter des cancers, des maladies génétiques ou les anomalies de pilosité.



principes actifs d'autres médicaments de chimiothérapie contre le cancer.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques telles que définies ci-dessus caractérisées en ce qu'elles sont utilisées comme médicaments, en particulier pour la chimiothérapie de cancers.

La présente invention a ainsi pour objet l'utilisation des composés définis ci-dessus comme produit pharmaceutique à usage humain.

La présente invention concerne également les associations thérapeutiques constituées d'un composé de formule (IB) telle que définie ci-dessus et d'un autre composé anticancéreux.

La présente invention concerne ainsi les associations thérapeutiques telles que définies ci-dessus caractérisées en ce que le composé anticancéreux est choisi parmi les agents alkylants, les dérivés du platine, les agents antibiotiques, les agents antimicrotubules, les anthracyclines, les topoisomérases des groupes I et II, les fluoropyrimidines, les analogues de cytidine, les analogues d'adénosine, les enzymes et composés divers tels que la L-asparaginase, l'hydroxyurée, l'acide trans-rétinoïque, la suramine, l'irinotecan, le topotecan, la dexrazoxane, l'amifostine, l'herceptin ainsi que les hormones oestrogéniques, androgéniques, les agents antivasculaires.

La présente invention concerne également une association thérapeutique constituée d'un composé de formule (IB) telle que définie ci-dessus et de radiations.

La présente invention concerne ainsi les associations telles que définies ci-dessus caractérisées en ce que chacun des composés ou des traitements est administré simultanément, séparément ou séquentiellement.

La présente invention concerne ainsi l'utilisation de produits de formule (IB) tels que définis ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (IB) pour la préparation de médicaments destinés à traiter des cancers, des maladies génétiques ou les anomalies de pilosité.

La présente invention concerne ainsi l'utilisation de produits de formule (IB) tels que définis ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables



La présente invention concerne ainsi l'utilisation de produits de formule (IB) tels que définis ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à traiter des cancers.

5

La présente invention concerne ainsi l'utilisation de produits de formule (IB) tels que définis ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à traiter des maladies génétiques telles que les syndromes de Bloom, de  
10 Werner, de Rothmund-Thomson ou d'ataxie télangiectaxie.

La présente invention concerne ainsi l'utilisation de produits de formule (IB) tels que définis ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à  
15 traiter des anomalies de pilosité telle que l'hyperpilosité.

La présente invention concerne particulièrement l'utilisation de produits de formule (IB) tels que définis ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un  
20 médicament destiné à traiter des cancers du sein, de l'estomac, du colon, des poumons, des ovaires, de l'utérus, du cerveau, du rein, du larynx, du système lymphatique, de la thyroïde, du tractus uro-génital, du tractus incluant vésicule et prostate, du cancer des os, du pancréas, les mélanomes et plus particulièrement des cancers du sein, du colon ou des poumons.

25

La présente invention concerne particulièrement l'utilisation de produits de formule (IB) tels que définis ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un  
30 médicament destiné à la chimiothérapie de cancers et notamment destinés à la chimiothérapie de cancers utilisés seuls ou en association.

La présente invention concerne ainsi l'utilisation de produits de formule (IB) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes ou de  
35 sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (IB) pour la préparation de médicaments destinés à être utilisés seuls ou en association avec chimiothérapie ou radiothérapie ou alternativement en

desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à traiter des cancers.

La présente invention concerne ainsi l'utilisation de produits de formule (IB) tels que définis ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables  
5 desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à traiter des maladies génétiques telles que les syndromes de Bloom, de Werner, de Rothmund-Thomson ou d'ataxie télangiectaxie.

La présente invention concerne ainsi l'utilisation de produits de formule (IB) tels que définis ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables  
10 desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à traiter des anomalies de pilosité telle que l'hyperpilosité.

La présente invention concerne particulièrement l'utilisation de produits de formule (IB) tels que définis ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un  
15 médicament destiné à traiter des cancers du sein, de l'estomac, du colon, des poumons, des ovaires, de l'utérus, du cerveau, du rein, du larynx, du système lymphatique, de la thyroïde, du tractus uro-génital, du tractus incluant vésicule et prostate, du cancer des os, du pancréas, les mélanomes et plus particulièrement des cancers du sein, du colon ou des poumons.

20 La présente invention concerne particulièrement l'utilisation de produits de formule (IB) tels que définis ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à la chimiothérapie de cancers et notamment destinés à la chimiothérapie de cancers utilisés seuls ou en association.

25 La présente invention concerne ainsi l'utilisation de produits de formule (IB) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (IB) pour la préparation de médicaments destinés à être utilisés seuls ou en association avec chimiothérapie ou radiothérapie ou alternativement en  
30 association avec d'autres agents thérapeutiques et en particulier une telle utilisation dans laquelle les agents thérapeutiques peuvent être des agents anti-tumoraux utilisés communément.

association avec d'autres agents thérapeutiques et en particulier une telle utilisation dans laquelle les agents thérapeutiques peuvent être des agents anti-tumoraux utilisés communément.

- 5 Les produits de formule (I) selon la présente invention peuvent ainsi également être avantageusement utilisés en combinaison avec des agents anti-prolifératifs : à titre d'exemples de tels agents anti-prolifératifs mais sans toutefois se limiter à cette liste, on peut citer les inhibiteurs d'aromatase, les antiestrogènes, les inhibiteurs de topoisomérase I, les inhibiteurs de  
10 topoisomérase II, les agents actifs sur les microtubules, les agents d'alkylation, les inhibiteurs d'histone désacétylase, les inhibiteurs de farnésyl transférase, les inhibiteurs de COX-2, les inhibiteurs de MMP, les inhibiteurs de mTOR, les antimétabolites antinéoplasique, les composés du platine, les composés faisant décroître l'activité des protéines kinases et également les  
15 composés anti-angiogéniques, les agonistes de la gonadoréline, les anti-androgènes, les bengamides, les biphosphonates et le trastuzumab.

On peut citer ainsi à titre d'exemples, des agents anti-microtubules comme les taxoides, vinka-alkaloides, des agents d'alkylation tels que cyclophosphamide, des agents DNA-intercalant comme le cis-platinum, des  
20 agents interactifs sur topoisomérase comme la camptothécine et dérivés, les anthracyclines comme l'adriamycine, des antimétabolites comme le 5-fluorouracile et dérivés et analogues.

L'affinité et la sélectivité des produits de formule générale (IB) selon la  
25 présente invention pour des structures d'ADN en G-quadruplexe peut être déterminée par une ou plusieurs des méthodes suivantes :

Test d'affinité n°1 : Mesure de l'inhibition d'appariement d'un oligonucléotide, susceptible de former une structure G-quadruplexe, avec son brin  
30 complémentaire mesurée sous forme de concentration inhibitrice 50% CI50, exprimée en  $\mu\text{M}$ , par une méthode de luminescence selon le protocole expérimental est décrit ci-après.

Le principe de ce test utilise l'activation de billes « accepteurs » par un singlet d'oxygène émis par des billes « donneurs » excitées par un laser lorsque les  
35 billes « accepteurs » et « donneurs » sont à proximité. Ce test a été

Les produits de formule (I) selon la présente invention peuvent ainsi également être avantageusement utilisés en combinaison avec des agents anti-prolifératifs : à titre d'exemples de tels agents anti-prolifératifs mais sans toutefois se limiter à cette liste, on peut citer les inhibiteurs d'aromatase, les antiestrogènes, les inhibiteurs de topoisomérase I, les inhibiteurs de topoisomérase II, les agents actifs sur les microtubules, les agents d'alkylation, les inhibiteurs d'histone désacétylase, les inhibiteurs de farnésyl transférase, les inhibiteurs de COX-2, les inhibiteurs de MMP, les inhibiteurs de mTOR, les antimétabolites antinéoplasique, les composés du platine, les composés faisant décroître l'activité des protéines kinases et également les composés anti-angiogéniques, les agonistes de la gonadoréline, les anti-androgènes, les bengamides, les biphosphonates et le trastuzumab. On peut citer ainsi à titre d'exemples, des agents anti-microtubules comme les taxoides, vinka-alkaloides, des agents d'alkylation tels que cyclophosphamide, des agents DNA-intercalant comme le cis-platinum, des agents interactifs sur topoisomérase comme la camptothécine et dérivés, les anthracyclines comme l'adriamycine, des antimétabolites comme le 5-fluorouracile et dérivés et analogues.

L'affinité et la sélectivité des produits de formule générale (IB) selon la présente invention pour des structures d'ADN en G-quadruplexe peut être déterminée par une ou plusieurs des méthodes suivantes :

Test d'affinité n°1 : Mesure de l'inhibition d'appariement d'un oligonucléotide, susceptible de former une structure G-quadruplexe, avec son brin complémentaire mesurée sous forme de concentration inhibitrice 50% CI50, exprimée en  $\mu\text{M}$ , par une méthode de luminescence selon le protocole expérimental est décrit ci-après.

Le principe de ce test utilise l'activation de billes « accepteurs » par un singlet d'oxygène émis par des billes « donneurs » excitées par un laser lorsque les billes « accepteurs » et « donneurs » sont à proximité. Ce test a été développé par Packard Bioscience sous le nom Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay ou ALPHA screen.

Les billes « donneurs » sont conjuguées à la streptavidine et les billes accepteurs à un anticorps anti-digoxigénine (référence catalogue 6760604). Un brin d'ADN, dans ce cas le brin télomérique est couplé à son extrémité

développé par Packard Bioscience sous le nom Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay ou ALPHA screen.

Les billes « donneurs » sont conjuguées à la streptavidine et les billes accepteurs à un anticorps anti-digoxigénine (référence catalogue 6760604).

- 5 Un brin d'ADN, dans ce cas le brin télomérique est couplé à son extrémité 5' à la biotine de façon à pouvoir se lier aux billes « donneurs », tandis que le brin complémentaire est couplé à la digoxigénine pour pouvoir se lier aux billes « accepteurs ». Lors de l'appariement du brin télomérique à son brin complémentaire, les billes sont mises à proximité et un signal de luminescence est alors émis à une longueur d'onde de 520-620 nm.

- 10 Les oligonucléotides utilisés dans les expériences ont été synthétisés par Perkin Elmer Life Sciences (Finlande). Le brin riche en G correspondant aux motifs répétitifs de l'ADN télomérique humain possède la séquence G-GTT-TAA-AAT-AAT-TGA-GGG-TTA-GGG-TTA-GGG-TTA-GGG. Le brin complémentaire a la séquence GGT-TTA-AAA-AAT-TTG-CCC-TAA-CCC-TAA-CCC-TAA-CCC -T. La biotine ou la digoxigénine sont ajoutés à l'extrémité 5' des oligonucléotides.

- 20 Les expériences sont réalisées dans un tampon TRIS-HCl 50 mM pH 7.4 contenant 100 mM de KCl et 0.1% de BSA.

Les mesures sont effectuées avec un Alphaquest microplate analyser (Fusion  $\alpha$ ) de chez Packard Biosciences.

Les expériences sont réalisées en plaques 96 puits (1/2 puits)

- 25 Une solution stock d'oligonucléotide à la concentration de 25 nM dans le tampon décrit ci-dessus est préparée. 10  $\mu$ l de cette solution sont distribués dans les puits. 10  $\mu$ l du produit à tester à différentes concentrations préparées dans le même tampon contenant 0.6 % de DMSO sont alors ajoutés. 10  $\mu$ l de tampon + 0.6 % DMSO sont distribués dans les puits contrôles. Les échantillons sont laissés à incuber 15 minutes à température ambiante. Après ce temps d'incubation 10  $\mu$ l du brin complémentaire à la concentration de 25 nM et 20  $\mu$ l d'une solution contenant les 2 types de billes préalablement diluées à 50 mg/ml sont ajoutés dans les puits. Les plaques sont incubées à température ambiante pendant 2 heures avant lecture. Dans ces conditions le brin télomérique peut adopter une conformation secondaire du type G-quadruplexe que le produit en fonction de son affinité pour cette structure stabilise, en empêchant l'appariement au brin complémentaire. Le

5' à la biotine de façon à pouvoir se lier aux billes «donneurs», tandis que le brin complémentaire est couplé à la digoxigénine pour pouvoir se lier aux billes «accepteurs». Lors de l'appariement du brin télomérique à son brin complémentaire, les billes sont mises à proximité et un signal de luminescence est alors émis à une longueur d'onde de 520-620 nm.

Les oligonucléotides utilisés dans les expériences ont été synthétisés par Perkin Elmer Life Sciences (Finlande). Le brin riche en G correspondant aux motifs répétitifs de l'ADN télomérique humain possède la séquence G-GTT-TAA-AAT-AAT-TGA-GGG-TTA-GGG-TTA-GGG-TTA-GGG. Le brin complémentaire a la séquence GGT-TTA-AAA-AAT-TTG-CCC-TAA-CCC-TAA-CCC-TAA-CCC -T. La biotine ou la digoxigénine sont ajoutés à l'extrémité 5' des oligonucléotides.

Les expériences sont réalisées dans un tampon TRIS-HCl 50 mM pH 7.4 contenant 100 mM de KCl et 0.1% de BSA.

Les mesures sont effectuées avec un Alphaquest microplate analyser (Fusion  $\square$ ) de chez Packard Biosciences.

Les expériences sont réalisées en plaques 96 puits (1/2 puits)

Une solution stock d'oligonucléotide à la concentration de 25 nM dans le tampon décrit ci-dessus est préparée. 10  $\mu$ l de cette solution sont distribués dans les puits. 10  $\mu$ l du produit à tester à différentes concentrations préparées dans le même tampon contenant 0.6 % de DMSO sont alors ajoutés. 10  $\mu$ l de tampon + 0.6 % DMSO sont distribués dans les puits contrôles. Les échantillons sont laissés à incuber 15 minutes à température ambiante. Après ce temps d'incubation 10  $\mu$ l du brin complémentaire à la concentration de 25 nM et 20  $\mu$ l d'une solution contenant les 2 types de billes préalablement diluées à 50 mg/ml sont ajoutés dans les puits. Les plaques sont incubées à température ambiante pendant 2 heures avant lecture. Dans ces conditions le brin télomérique peut adopter une conformation secondaire du type G-quadruplexe que le produit en fonction de son affinité pour cette structure stabilise, en empêchant l'appariement au brin complémentaire. Le signal émis est alors minimal. En absence de produit dans les puits contrôles, le brin télomérique s'apparie au brin complémentaire ce qui se traduit par un signal maximal.

Test de sélectivité n°1 : Mesure de l'inhibition d'appariement d'un oligonucléotide, quelconque, avec son brin complémentaire mesurée sous

signal émis est alors minimal. En absence de produit dans les puits contrôles, le brin télomérique s'apparie au brin complémentaire ce qui se traduit par un signal maximal.

- 5 Test de sélectivité n°1 : Mesure de l'inhibition d'appariement d'un oligonucléotide, quelconque, avec son brin complémentaire mesurée sous forme de concentration inhibitrice 50% CI50, exprimée en  $\mu\text{M}$ , par une méthode de luminescence selon le protocole expérimental est décrit ci-après.

Le test utilisé est le même que celui décrit ci-dessus. Seuls les  
10 oligonucléotides sont différents, le brin télomérique étant remplacé par un oligonucléotide possédant la séquence suivante : G-GTT-TAA-AAT-AAT-TGA-GGC-TTA-CCG-TTA-CCG-TTA-CGG biotinylé à l'extrémité 5'. Le brin complémentaire possède la séquence : 5'-GGT-TTA-AAA-AAT-TTG -CGG-TAA-CGG-TAA-CGG-TAA-GCC-T marqué à la digoxigénine à l'extrémité 5'.  
15 Si le produit à tester possède une affinité pour la séquence d'ADN biotinylée, l'appariement au brin complémentaire sera empêché et le signal obtenu minimal. En absence de produit ou si ce dernier n'a pas d'affinité pour cet ADN, l'appariement se fera et le signal sera maximal.

- 20 Test d'affinité n°2 : Mesure de la constante de dissociation, exprimée en  $\mu\text{M}$ , du complexe entre un produit de l'invention et un oligonucléotide, susceptible de former une structure G-quadruplexe monomérique; par une méthode de fluorescence selon le protocole expérimental est décrit ci-après.

Les titrations sont effectuées à 20°C dans une cuve en quartz de 3 ml de  
25 volume utile et de section carrée 10x10 mm placée dans le compartiment thermostaté du fluorimètre Spex Fluorolog 3 (Jobin-Yvon). Le tampon utilisé dans toutes les expériences est un cacodylate de sodium pH 7.2 (10 mM) contenant 100 mM en chlorure de potassium. A une solution en composé de 0.1  $\mu\text{M}$  sont ajoutées des concentrations croissantes en acide nucléique.  
30 Après un temps d'équilibration de 3 minutes, un spectre d'émission de fluorescence est enregistré pour chaque point, en utilisant des fentes de 5 nm et une longueur d'onde d'excitation de 340 nm. Chaque aliquote représente un volume additionnel de 3 microlitres. Les effets de dilution sont corrigés à la fin de l'expérience après intégration du signal d'émission. Les courbes  
35 représentant l'intensité d'émission en fonction de la concentration en acide

forme de concentration inhibitrice 50% CI50, exprimée en  $\mu\text{M}$ , par une méthode de luminescence selon le protocole expérimental est décrit ci-après.

Le test utilisé est le même que celui décrit ci-dessus. Seuls les oligonucléotides sont différents, le brin télomérique étant remplacé par un  
5 oligonucléotide possédant la séquence suivante : G-GTT-TAA-AAT-AAT-TGA-GGC-TTA-CCG-TTA-CCG-TTA-CGG biotinylé à l'extrémité 5'. Le brin complémentaire possède la séquence : 5'-GGT-TTA-AAA-AAT-TTG -CGG-TAA-CGG-TAA-CGG-TAA-GCC-T marqué à la digoxigénine à l'extrémité 5'. Si le produit à tester possède une affinité pour la séquence d'ADN biotinylée,  
10 l'appariement au brin complémentaire sera empêché et le signal obtenu minimal. En absence de produit ou si ce dernier n'a pas d'affinité pour cet ADN, l'appariement se fera et le signal sera maximal.

Test d'affinité n°2 : Mesure de la constante de dissociation, exprimée en  $\mu\text{M}$ , du complexe entre un produit de l'invention et un oligonucléotide, susceptible  
15 de former une structure G-quadruplexe monomérique; par une méthode de fluorescence selon le protocole expérimental est décrit ci-après.

Les titrations sont effectuées à 20°C dans une cuve en quartz de 3 ml de volume utile et de section carrée 10x10 mm placée dans le compartiment thermostaté du fluorimètre Spex Fluorolog 3 (Jobin-Yvon). Le tampon utilisé  
20 dans toutes les expériences est un cacodylate de sodium pH 7.2 (10 mM) contenant 100 mM en chlorure de potassium. A une solution en composé de 0.1  $\mu\text{M}$  sont ajoutées des concentrations croissantes en acide nucléique. Après un temps d'équilibration de 3 minutes, un spectre d'émission de fluorescence est enregistré pour chaque point, en utilisant des fentes de 5 nm  
25 et une longueur d'onde d'excitation de 340 nm. Chaque aliquote représente un volume additionnel de 3 microlitres. Les effets de dilution sont corrigés à la fin de l'expérience après intégration du signal d'émission. Les courbes représentant l'intensité d'émission en fonction de la concentration en acide nucléique sont ensuite analysées et fittées avec le logiciel Kaleidagraph 3.52  
30 pour Macintosh.

Test de sélectivité n°2 : Mesure de la constante de dissociation, exprimée en  $\mu\text{M}$ , du complexe entre un produit de l'invention et un oligonucléotide double brin quelconque, par une méthode de fluorescence selon le protocole expérimental est décrit ci-après.



nucléique sont ensuite analysées et fittées avec le logiciel Kaleidagraph 3.52 pour Macintosh.

- 5 Test de sélectivité n°2 : Mesure de la constante de dissociation, exprimée en  $\mu\text{M}$ , du complexe entre un produit de l'invention et un oligonucléotide double brin quelconque, par une méthode de fluorescence selon le protocole expérimental est décrit ci-après.

Les titrations sont effectuées selon un protocole identique à celui employé pour les titrations du test précédent.

10

- Test d'affinité n°3 : Mesure de la stabilisation des G-quadruplexes  $\square$   $T_m$ , exprimée en  $^{\circ}\text{C}$ , par une méthode utilisant la formation d'un complexe avec la fluoresceine dont le protocole expérimental est décrit ci-après.

#### Oligonucléotides

15

Tous les oligonucléotides, modifiés ou non, ont été synthétisés par Eurogentec SA, Seraing, Belgique. L'oligonucléotide FAM + DABCYL porte la référence catalogue, OL-0371-0802. Il possède la séquence: GGGTTAGGGTTAGGGTTAGGG correspondant à 3.5 répétitions du motif télomérique humain (brin riche en G). La fluoresceine est attaché à l'extrémité 5', le DABCYL à l'extrémité 3', par les bras chimiques décrit par Eurogentec.

20 Un oligonucléotide FAM + TAMRA peut également être employé. La concentration des échantillons est vérifiée par spectrophotométrie, en enregistrant le spectre d'absorbance entre 220 et 700 nm et en utilisant le coefficient d'extinction molaire fourni par le fournisseur.

25

#### Tampons

Toutes les expériences ont été réalisées dans un tampon cacodylate de sodium 10 mM pH 7.6 contenant 0.1 M de Chlorure de Lithium (ou de Chlorure de Sodium). L'absence de contamination fluorescente dans le tampon a été préalablement vérifiée. L'oligonucléotide fluorescent est ajouté

30 à la concentration finale de 0.2  $\mu\text{M}$ .

#### Etude de Fluorescence

Toutes les mesures de fluorescence ont été effectuées sur un appareil Spex Fluorolog DM1B ou Fluoromax 3, en utilisant une largeur de raie d'excitation de 1.8 nm et une largeur de raie d'émission de 4.5 ou 5 nm.

Les titrations sont effectuées selon un protocole identique à celui employé pour les titrations du test précédent.

Test d'affinité n°3 : Mesure de la stabilisation des G-quadruplexes  $\Delta T_m$ , exprimée en °C, par une méthode utilisant la formation d'un complexe avec la fluoresceine dont le protocole expérimental est décrit ci-après.

#### Oligonucléotides

Tous les oligonucléotides, modifiés ou non, ont été synthétisés par Eurogentec SA, Seraing, Belgique. L'oligonucléotide FAM + DABCYL porte la référence catalogue, OL-0371-0802. Il possède la séquence:  
GGGTTAGGGTTAGGGTTAGGG correspondant à 3.5 répétitions du motif télomérique humain (brin riche en G). La fluoresceine est attaché à l'extrémité 5', le DABCYL à l'extrémité 3', par les bras chimiques décrit par Eurogentec. Un oligonucléotide FAM + TAMRA peut également être employé. La concentration des échantillons est vérifiée par spectrophotométrie, en enregistrant le spectre d'absorbance entre 220 et 700 nm et en utilisant le coefficient d'extinction molaire fourni par le fournisseur.

#### Tampons

Toutes les expériences ont été réalisées dans un tampon cacodylate de sodium 10 mM pH 7.6 contenant 0.1 M de Chlorure de Lithium (ou de Chlorure de Sodium). L'absence de contamination fluorescente dans le tampon a été préalablement vérifiée. L'oligonucléotide fluorescent est ajouté à la concentration finale de 0.2  $\mu$ M.

#### Etude de Fluorescence

Toutes les mesures de fluorescence ont été effectuées sur un appareil Spex Fluorolog DM1B ou Fluoromax 3, en utilisant une largeur de raie d'excitation de 1.8 nm et une largeur de raie d'émission de 4.5 ou 5 nm. Les échantillons sont placés dans une cuvette en quartz micro de 0.2 x 1 cm. La température de l'échantillon est contrôlée par un bain-marie extérieur. L'oligonucléotide seul a été analysé à 20, 30, 40, 50, 60, 70 et 80°C. Les spectres d'émission sont enregistrés en utilisant une longueur d'onde d'excitation de 470 nm. Les spectres d'excitation sont enregistrés en utilisant soit 515 nm soit 588 nm comme longueur d'onde d'émission. Les spectres sont corrigés de la réponse de l'instrument par des courbes de référence. Une extinction importante (80-90 %) de la fluorescence de la fluoresceine à

Les échantillons sont placés dans une cuvette en quartz micro de 0.2 x 1 cm. La température de l'échantillon est contrôlée par un bain-marie extérieur. L'oligonucléotide seul a été analysé à 20, 30, 40, 50, 60, 70 et 80°C. Les spectres d'émission sont enregistrés en utilisant une longueur d'onde d'excitation de 470 nm. Les spectres d'excitation sont enregistrés en utilisant soit 515 nm soit 588 nm comme longueur d'onde d'émission. Les spectres sont corrigés de la réponse de l'instrument par des courbes de référence. Une extinction importante (80-90 %) de la fluorescence de la fluoresceine à température ambiante est observée, en accord avec un repli intramoléculaire de l'oligonucléotide à 20°C sous forme d'un G-quadruplex, ce qui induit une juxtaposition de ses extrémités 5' et 3', respectivement liées à la fluoresceine et au DABCYL. Cette juxtaposition entraîne un phénomène déjà décrit d'extinction de fluorescence, utilisé pour les "Molecular Beacons".

#### Tm en fluorescence

Une solution stock d'oligonucléotide à la concentration en brin de 0.2  $\mu\text{M}$  dans un tampon 0.1 M LiCl 10 mM cacodylate pH 7.6 est préalablement préparée, chauffée brièvement à 90°C et refroidie lentement à 20°C, puis distribuée par aliquots de 600  $\mu\text{l}$  dans les cuves de fluorescence. 3  $\mu\text{l}$  d'eau (pour le contrôle) ou 3  $\mu\text{l}$  du produit à tester (stock à 200  $\mu\text{M}$ , concentration finale 1  $\mu\text{M}$ ) sont alors ajoutés et mélangés. Les échantillons sont alors laissés à incuber pendant au moins 1 heure à 20°C avant chaque mesure. L'utilisation de temps d'incubation plus longs (jusqu'à 24 heures) n'a pas d'influence sur le résultat obtenu. Chaque expérience permet la mesure de 1 à 4 échantillons. Celui-ci est d'abord incubé à une température initiale de 20°C et porté à 80°C en 38 minutes. Durant ce temps, la fluorescence est mesurée simultanément à une (515 nm) ou à deux longueurs d'onde d'émission (515 nm et 588 nm) en utilisant 470 nm comme longueur d'onde d'excitation. Une mesure est effectuée toutes les 30 secondes ou tous les degrés. La température du bain-marie est enregistrée en parallèle, et le profil de fluorescence en fonction de la température est reconstitué à partir de ces valeurs. Les profils de fluorescence sont ensuite normalisés entre 20°C et 80°C, et la température pour laquelle l'intensité d'émission à 515 nm est la moyenne de celles à haute et basse température est appelée Tm. Dans ces conditions, le Tm de l'échantillon de référence sans addition de produit est d'environ 44°C dans un



température ambiante est observée, en accord avec un repli intramoléculaire de l'oligonucléotide à 20°C sous forme d'un G-quadruplex, ce qui induit une juxtaposition de ses extrémités 5' et 3', respectivement liées à la fluorescéine et au DABCYL. Cette juxtaposition entraîne un phénomène déjà décrit d'extinction de fluorescence, utilisé pour les "Molecular Beacons".

#### T<sub>m</sub> en fluorescence

Une solution stock d'oligonucléotide à la concentration en brin de 0.2 µM dans un tampon 0.1 M LiCl 10 mM cacodylate pH 7.6 est préalablement préparée, chauffée brièvement à 90°C et refroidie lentement à 20°C, puis distribuée par aliquots de 600 µl dans les cuves de fluorescence. 3 µl d'eau (pour le contrôle) ou 3 µl du produit à tester (stock à 200 µM, concentration finale 1 µM) sont alors ajoutés et mélangés. Les échantillons sont alors laissés à incuber pendant au moins 1 heure à 20°C avant chaque mesure. L'utilisation de temps d'incubation plus longs (jusqu'à 24 heures) n'a pas d'influence sur le résultat obtenu.

Chaque expérience permet la mesure de 1 à 4 échantillons. Celui ci est d'abord incubé à une température initiale de 20°C et porté à 80°C en 38 minutes. Durant ce temps, la fluorescence est mesurée simultanément à une (515 nm) ou à deux longueurs d'onde d'émission (515 nm et 588 nm) en utilisant 470 nm comme longueur d'onde d'excitation. Une mesure est effectuée toutes les 30 secondes ou tous les degrés. La température du bain-marie est enregistrée en parallèle, et le profil de fluorescence en fonction de la température est reconstitué à partir de ces valeurs. Les profils de fluorescence sont ensuite normalisés entre 20°C et 80°C, et la température pour laquelle l'intensité d'émission à 515 nm est la moyenne de celles à haute et basse température est appelée T<sub>m</sub>. Dans ces conditions, le T<sub>m</sub> de l'échantillon de référence sans addition de produit est d'environ 44°C dans un tampon Chlorure de Lithium. Cette température est portée à plus de 55°C dans un tampon Chlorure de Sodium. L'addition d'un composé stabilisant le G-quadruplex induit une augmentation du T<sub>m</sub>. Cette augmentation est jugée significative si elle est supérieure à 3°.

Test de sélectivité n°3 : Estimation de la répartition à l'équilibre d'un produit de l'invention entre divers oligonucléotides ou structures d'ADN, par une méthode de dialyse selon le protocole expérimental est décrit ci-après.



tampon Chlorure de Lithium. Cette température est portée à plus de 55°C dans un tampon Chlorure de Sodium. L'addition d'un composé stabilisant le G-quadruplex induit une augmentation du T<sub>m</sub>. Cette augmentation est jugée significative si elle est supérieure à 3°.

5

Test de sélectivité n°3 : Estimation de la répartition à l'équilibre d'un produit de l'invention entre divers oligonucléotides ou structures d'ADN, par une méthode de dialyse selon le protocole expérimental est décrit ci-après.

Tous les polynucleotides proviennent d'Amersham-Pharmacia. Les  
10 Oligonucléotides ont été synthétisés par Eurogentec, Belgique à l'échelle 1 µmole et utilisés sans purification supplémentaire. 19 structures sont testées en parallèle (échantillon numérotés de 1-19, voir table ci-dessous). Les triplexes TC, GA et GT résultent de l'association de deux brins de différentes longueurs (13 and 30 bases):

15 5' GAAAGAGAGGAGG et 5' CCTCCTCTCTTTCCCTTCTTTCTCTCCTCC  
(TC triplex, échantillon #1);

5' CCTCCTCTCTTTC et 5' GAAAGAGAGGAGGCCTTGGAGGAGAGAAAG  
(GA triplex, échantillon #2);

5' CCTCCTCTCTTTC et 5' GAAAGAGAGGAGGCCTTGGTGGTGTGTTTG  
20 (GT triplex, échantillon #3).

Le "duplexe" GA (échantillon #5) résulte de l'autoappariement de l'oligonucléotide (5' GAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGA). Le duplexe parallèle (échantillon #6) résulte de l'association de  
5'AAAAAAAAAATAATTTTAAATATT avec 5'

25 TTTTTTTTTTTATTAAATTTATAA. 24 CTG (échantillon #7) mime 8 répétitions de trinuécléotide: 5' CTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG. ds26

(échantillon #11) est un duplexe autocomplémentaire de 26 bases 5' CAATCGGATCGAATTCGATCCGATTG. 22CT (échantillon #13) est un

30 oligonucléotide qui mime le brin riche en C des télomères humains: 5' CCCTAACCCCTAACCCCTAACCCCT, tandis que 22AG (échantillon #14) est un

oligonucléotide qui mime le brin riche en G des télomères humains: 5' AGGGTTAGGGTTAGGGTTAGGG. 24G20 (T<sub>2</sub>G<sub>20</sub>T<sub>2</sub>, sample #15) peut

former un quadruplexe intermoléculaire 5' (TTGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGTT)<sub>4</sub>.

35



Tous les polynucleotides proviennent d'Amersham-Pharmacia. Les Oligonucleotides ont été synthétisés par Eurogentec, Belgique à l'échelle 1  $\mu$ mole et utilisés sans purification supplémentaire. 19 structures sont testées en parallèle (échantillon numérotés de 1-19, voir table ci-dessous). Les

5 triplexes TC, GA et GT résultent de l'association de deux brins de différentes longueurs (13 and 30 bases):

5' GAAAGAGAGGAGG et 5' CTCCTCTCTTTCCCTTCTTTCTCTCCTCC (TC triplex, échantillon #1);

5' CTCCTCTCTTTC et 5' GAAAGAGAGGAGGCCTTGGAGGAGAGAAAG

10 (GA triplex, échantillon #2);

5' CTCCTCTCTTTC et 5' GAAAGAGAGGAGGCCTTGGTGGTGTGTTTG (GT triplex, échantillon #3).

Le "duplexe" GA (échantillon #5) résulte de l'autoappariement de l'oligonucleotide (5' GAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGA). Le duplexe

15 parallèle (échantillon #6) résulte de l'association de

5'AAAAAAAAATAATTTTAAATATT avec 5' TTTTTTTTTTATTAAATTTATAA. 24 CTG (échantillon #7) mime 8 répétitions de trinuéotide: 5' CTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG. ds26 (échantillon #11) est un duplexe autocomplémentaire de 26 bases 5'

20 CAATCGGATCGAATTCGATCCGATTG. 22CT (échantillon #13) est un oligonucleotide qui mime le brin riche en C des télomères humains: 5' CCCTAACCCTAACCCTAACCCT, tandis que 22AG (échantillon #14) est un oligonucleotide qui mime le brin riche en G des télomères humains: 5' AGGGTTAGGGTTAGGGTTAGGG. 24G20 ( $T_2G_{20}T_2$ , sample #15) peut

25 former un quadruplexe intermoléculaire 5' (TTGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGTT)<sub>4</sub>.

Table des Structures des acides nucléiques utilisés en dialyse

	Numéro	Nom	Type <sup>a</sup> (longueur)	Structure	T <sub>m</sub> (°C)
30	1	triplexe TC	oligos (30+13)	Triplex	38
	2	triplexe GA	oligos (30+13)	Triplex	53
	3	GT triplex	oligos (30+13)	Triplex	53
	4	poly dA.2polydT	poly	Triplex	71
	5	duplexe GA	oligo (24)	" Duplexe " <sup>b</sup>	37
35	6	duplexe parallele	oligos (30+30)	" Duplexe " <sup>b</sup>	39

Table des Structures des acides nucléiques utilisés en dialyse

	Numéro	Nom	Type <sup>a</sup> (longueur)	Structure	Tm (°C)
	1	triplexe TC	oligos (30+13)	Triplexe	38
5	2	triplexe GA	oligos (30+13)	Triplexe	53
	3	GT triplex	oligos (30+13)	Triplexe	53
	4	poly dA.2polydT	poly	Triplexe	71
	5	duplexe GA	oligo (24)	" Duplexe " <sup>b</sup>	37
	6	duplexe parallele	oligos (30+30)	" Duplexe " <sup>b</sup>	39
10	7	24CTG	oligo (24)	" Duplexe " <sup>b</sup>	64
	8	poly d(A-T)	poly	Duplexe	66
	9	poly d(G-C)	poly	Duplexe	>90
	10	CT DNA	poly	Duplexe	86
	11	ds 26	oligo (26)	Duplexe	75
15	12	poly dC	poly	i-DNA	51
	13	22CT	oligo (22)	ss/i-DNA	13
	14	22AG	oligo (22)	G4	62
	15	24G20	oligo (24)	G4	>90
	16	poly dT	poly	simple-brin	-
20	17	poly dA	poly	simple-brin	-
	18	poly rU	poly	simple-brin	-
	19	poly rA	poly	simple-brin	-

**a:** poly = polynucleotide; oligo = oligonucleotide; oligos = structure formée par association de deux oligonucleotides différents. Les longueurs sont indiquées entre parenthèses. Les polynucleotides font plus de 100 bases de long.

**b:** Ces duplexes impliquent la formation de paires de bases non canoniques.

L'activité antitélomérase des produits de l'invention, dépendant spécifiquement de la stabilisation de structure G-quadruplexe, mesurée par la concentration inhibitrice 50% CI50 exprimée en  $\mu$ M, peut être évaluée selon le protocole ci-dessous :

Préparation de l'extrait enrichi en activité télomérase humaine

La lignée de carcinome pulmonaire A549 est obtenue auprès de l'ATCC (American Type Culture Collection, Rockville USA). Les cellules sont cultivées en couche, en flacon de culture dans du milieu DMEM, additionné de glutamax à 2 mM, Penicilline 200 U/ml streptomycine 200  $\mu$ g/ml et de 10



	7	24CTG	oligo (24)	" Duplexe "b	64
	8	poly d(A-T)	poly	Duplexe	66
	9	poly d(G-C)	poly	Duplexe	>90
	10	CT DNA	poly	Duplexe	86
5	11	ds 26	oligo (26)	Duplexe	75
	12	poly dC	poly	i-DNA	51
	13	22CT	oligo (22)	ss/i-DNA	13
	14	22AG	oligo (22)	G4	62
	15	24G20	oligo (24)	G4	>90
10	16	poly dT	poly	simple-brin	-
	17	poly dA	poly	simple-brin	-
	18	poly rU	poly	simple-brin	-
	19	poly rA	poly	simple-brin	-

**a:** poly = polynucleotide; oligo = oligonucleotide; oligos = structure formée par association de deux oligonucleotides différents. Les longueurs sont indiquées entre parenthèses. Les polynucleotides font plus de 100 bases de long.

**b:** Ces duplexes impliquent la formation de paires de bases non canoniques.

L'activité antitélomérase des produits de l'invention, dépendant spécifiquement de la stabilisation de structure G-quadruplexe, mesurée par la concentration inhibitrice 50% CI50 exprimée en  $\mu\text{M}$ , peut être évaluée selon le protocole ci-dessous :

#### Préparation de l'extrait enrichi en activité télomérase humaine

La lignée de carcinome pulmonaire A549 est obtenue auprès de l'ATCC (American Type Culture Collection, Rockville USA). Les cellules sont cultivées en couche, en flacon de culture dans du milieu DMEM, additionné de glutamax à 2 mM, Penicilline 200 U/ml streptomycine 200  $\mu\text{g/ml}$  et de 10 % de sérum fœtal de veau inactivé par la chaleur. Les cellules en phase exponentielles de croissances sont trypsinées, lavées dans du PBS 1X et une aliquote de  $10^6$  cellules est centrifugée à 3000xG et le surnageant écarté. Le culot de cellules est resuspendu par plusieurs pipettages successifs dans 200  $\mu\text{l}$  de tampon de lyse contenant CHAPS 0.5 %, Tris-HCl pH 7,5 10 mM,  $\text{MgCl}_2$  1mM, EGTA 1 mM,  $\beta$ -mercaptoéthanol 5 mM, PMSF 0.1 mM et glycérol 10 % et est conservé dans la glace pendant 30 minutes. Le lysat est centrifugé à 160000xG pendant 20 minutes à 4°C et 160  $\mu\text{l}$  du surnageant est



% de sérum foetal de veau inactivé par la chaleur. Les cellules en phase exponentielles de croissances sont trypsinées, lavées dans du PBS 1X et une aliquote de  $10^6$  cellules est centrifugée à 3000xG et le surnageant écarté. Le culot de cellules est resuspendu par plusieurs pipettages successifs dans 200  $\mu$ l de tampon de lyse contenant CHAPS 0.5 %, Tris-HCl pH 7,5 10 mM,  $MgCl_2$  1mM, EGTA 1 mM,  $\beta$ -mercaptoéthanol 5 mM, PMSF 0.1 mM et glycérol 10 % et est conservé dans la glace pendant 30 minutes. Le lysat est centrifugé à 160000xG pendant 20 minutes à 4°C et 160  $\mu$ l du surnageant est récupéré. Le dosage des proteines de l'extrait est effectué par la méthode de Bradford. L'extrait est conservé à -80°C.

#### Dosage de l'activité télomérase par l'essai TRAP-G4

L'inhibition de l'activité télomérase est déterminée par un protocole TRAP modifié qui permet de mesurer l'extension de la télomérase à partir d'un oligonucléotide TSG4 ( $5'GGGATTGGGATTGGGATTGGGTT^3'$ ) pouvant former une structure G-quadruplexe intramoléculaire, en présence d'un extrait cellulaire enrichi en activité télomérase et des composés qui sont ajoutés à différentes concentrations (30, 10, 1, 0.1 et 0,01  $\mu$ M). La réaction d'extension est suivie d'une amplification PCR des produits d'extension à l'aide de l'oligonucléotide CXext ( $5'GTGCCCTTACCCTTACCCTTACCCTAA^3'$ ). La sélectivité de l'inhibition est mesurée par l'amplification d'un oligonucléotide contrôle TSNT ( $5'ATTCCGTCGAGCAGAGTTAAAAGGCCGAGAAGCGAT^3'$ ) par l'oligonucléotide TS ( $5'AATCGTTCGAGCAGAGTT^3'$ ) et l'oligonucléotide NT ( $5'ATCGCTTCTCGGCCTTTT^3'$ ).

Le milieu réactionnel est préparé dans un volume final de 50  $\mu$ L selon la composition suivante :

25	Tris HCl pH 8,0	20 mM
	$MgCl_2$	1,5 mM
	KCl	63 mM
	Tween 20	0,005 % (P/V)
30	EGTA	1 mM
	dATP	50 $\mu$ M
	dGTP	50 $\mu$ M
	dCTP	50 $\mu$ M
	dTTP	50 $\mu$ M
35	Oligonucléotide TSG4	3,5 picomoles
	Oligonucléotide CXext	22,5 picomoles



recupéré. Le dosage des proteines de l'extrait est effectué par la méthode de Bradford. L'extrait est conservé à -80°C.

#### Dosage de l'activité télomérase par l'essai TRAP-G4

L'inhibition de l'activité télomérase est déterminée par un protocole TRAP  
 5 modifié qui permet de mesurer l'extension de la télomérase à partir d'un  
 oligonucléotide TSG4 (5'GGGATTGGGATTGGGATTGGGTT<sup>3'</sup>) pouvant  
 former une structure G-quadruplexe intramoléculaire, en présence d'un extrait  
 cellulaire enrichi en activité télomérase et des composés qui sont ajoutés à  
 différentes concentrations (30, 10, 1, 0.1 et 0,01 µM). La réaction d'extension  
 10 est suivie d'une amplification PCR des produits d'extension à l'aide de  
 l'oligonucléotide CXext (5'GTGCCCTTACCCTTACCCTTACCCTAA<sup>3'</sup>). La  
 sélectivité de l'inhibition est mesurée par l'amplification d'un oligonucléotide  
 contrôle TSNT (5'ATTCCGTCGAGCAGAGTTAAAAGGCCGAGAAGCGAT<sup>3'</sup>)  
 par l'oligonucléotide TS (5'AATCGTTCGAGCAGAGTT<sup>3'</sup>) et l'oligonucléotide  
 15 NT (5'ATCGCTTCTCGGCCTTTT<sup>3'</sup>).

Le milieu réactionnel est préparé dans un volume final de 50 µL selon la  
 composition suivante :

	Tris HCl pH 8,0	20 mM
	MgCl <sub>2</sub>	1,5 mM
20	KCl	63 mM
	Tween 20	0,005 % (P/V)
	EGTA	1 mM
	dATP	50 µM
	dGTP	50 µM
25	dCTP	50 µM
	dTTP	50 µM
	Oligonucléotide TSG4	3,5 picomoles
	Oligonucléotide CXext	22,5 picomoles
	Oligonucléotide TSNT	0,01 attomoles
30	Oligonucléotide NT	7.5 picomoles
	Oligonucléotide TS	18 picomoles
	Sérum Albumine bovine	20 µg/ml
	Taq DNA polymérase	50 U/ml
	Extrait télomérase	100 ng sous un volume de 1µl
35	Produit à tester ou solvant	sous un volume de 5 µl



	Oligonucléotide TSNT	0,01 attomoles
	Oligonucléotide NT	7.5 picomoles
	Oligonucléotide TS	18 picomoles
	Sérum Albumine bovine	20 µg/ml
5	Taq DNA polymérase	50 U/ml
	Extrait télomérase	100 ng sous un volume de 1µl
	Produit à tester ou solvant	sous un volume de 5 µl
	Eau bi-distillée QS	50 µl

10 Les oligonucléotides sont obtenus auprès d'Eurogentec Belgique) et sont conservés à -20°C à une concentration stock de 100 µM dans de l'eau distillée stérile sans ribonucléases et desoxyribonucléases.

Les échantillons réactionnels sont assemblés dans la glace dans des tubes à PCR de 0.2 ml.

15 Les échantillons réactionnels sont ensuite incubés dans un appareil à PCR de Eppendorf Mastercycler selon les conditions de températures suivantes :

20 15 minutes à 30°C,  
1 minute à 90°C,  
suivis de 30 cycles de,  
30 secondes à 92°C,  
30 secondes à 52°C,  
30 secondes à 72°C,  
suivis d'un cycle final de 2 minutes à 72°C.

Après l'amplification, 8µL d'un tampon de dépôt de la composition suivante, sont ajoutés aux échantillons :

25	TBE	5X
	sucrose	20 % (P/V)
	Bleu de bromophénol	0.2 %
	Xylène cyanol	0.2 %

30 Les échantillons sont ensuite analysés par électrophorèse en gel d'acrylamide/bisacrylamide (19 :1) à 12 % dans un tampon TBE 1X pendant 45 minutes sous une tension de 200 volts, à l'aide d'un système d'électrophorèse Novex.

Eau bi-distillée QS

50  $\mu$ l

Les oligonucléotides sont obtenus auprès d'Eurogentec Belgique) et sont conservés à -20°C à une concentration stock de 100  $\mu$ M dans de l'eau distillée stérile sans ribonucléases et desoxyribonucléases.

- 5 Les échantillons réactionnels sont assemblés dans la glace dans des tubes à PCR de 0.2 ml.

Les échantillons réactionnels sont ensuite incubés dans un appareil à PCR de Eppendorf Mastercycler selon les conditions de températures suivantes :

- 10 15 minutes à 30°C,  
1 minute à 90°C,  
suivis de 30 cycles de,  
30 secondes à 92°C,  
30 secondes à 52°C,  
30 secondes à 72°C,  
15 suivis d'un cycle final de 2 minutes à 72°C.

Après l'amplification, 8 $\mu$ L d'un tampon de dépôt de la composition suivante, sont ajoutés aux échantillons :

- |    |                     |            |
|----|---------------------|------------|
|    | TBE                 | 5X         |
|    | sucrose             | 20 % (P/V) |
| 20 | Bleu de bromophénol | 0.2 %      |
|    | Xylène cyanol       | 0.2 %      |

- 25 Les échantillons sont ensuite analysés par électrophorèse en gel d'acrylamide/bisacrylamide (19 1) à 12 % dans un tampon TBE 1X pendant 45 minutes sous une tension de 200 volts, à l'aide d'un système d'électrophorèse Novex.

Les gels sont colorés pendant 15 minutes dans une solution 1X de SYBR Green (Roche) et la fluorescence des produits de PCR est numérisée par une caméra digitale (Bioprint system).

- 30 La disparition de la bande formée par la dimérisation des oligonucléotides TSG4 et Cxext correspond à une stabilisation de la forme G-quadruplexe de l'oligonucléotide TSG4 et correspond à une inhibition de l'extension des répétitions télomériques à partir de l'oligonucléotide TSG4.

Les gels sont colorés pendant 15 minutes dans une solution 1X de SYBR Green (Roche) et la fluorescence des produits de PCR est numérisée par une caméra digitale (Bioprint system).

La disparition de la bande formée par la dimérisation des oligonucléotides TSG4 et Cxext correspond à une stabilisation de la forme G-quadruplexe de l'oligonucléotide TSG4 et correspond à une inhibition de l'extension des répétitions télomériques à partir de l'oligonucléotide TSG4.

La disparition de la bande formée par l'amplification de l'oligonucléotide contrôle TSNT correspond à une inhibition non spécifique de l'activité de la Taq polymérase.

Pour chaque composé, les résultats sont exprimés par le calcul de la concentration ( $\mu\text{M}$ ) inhibant 50% de la formation de la bande TSG4-Cxext (CI50 TRAP-G4) et par le calcul de la concentration inhibant 50% de la formation de la bande contrôle TSNT (CI50 Taq), par rapport à la valeur de l'échantillon enzymatique sans composé.

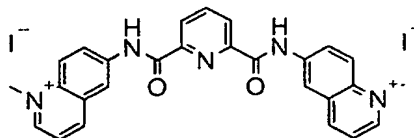
Le rapport CI50 Taq / CI50 TRAP-G4 indique le facteur de sélectivité de l'inhibition de l'extension de la télomérase par stabilisation de G-quadruplexe par rapport à l'inhibition de la Taq polymérase.

On considère qu'un composé est actif en tant qu'agent antitélomérase stabilisant l'ADN G-quadruplexe lorsque la CI50 TRAP-G4 est notamment inférieure à 5  $\mu\text{M}$ .

On considère que le composé est sélectif en tant qu'agent antitélomérase stabilisant le G-quadruplexe lorsque le rapport CI50 TRAP-G4/CI50 Taq est supérieur à 3.

Les exemples suivants et non limitatifs sont donnés pour illustrer l'invention.

Exemple 1 : Préparation du diiodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]



La disparition de la bande formée par l'amplification de l'oligonucléotide contrôle TSNT correspond à une inhibition non spécifique de l'activité de la Taq polymérase.

Pour chaque composé, les résultats sont exprimés par le calcul de la concentration ( $\mu\text{M}$ ) inhibant 50 % de la formation de la bande TSG4-Cxext (CI50 TRAP-G4) et par le calcul de la concentration inhibant 50 % de la formation de la bande contrôle TSNT (CI50 Taq), par rapport à la valeur de l'échantillon enzymatique sans composé.

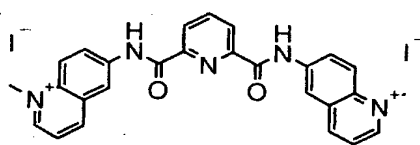
Le rapport CI50 Taq / CI50 TRAP-G4 indique le facteur de sélectivité de l'inhibition de l'extension de la télomérase par stabilisation de G-quadruplexe par rapport à l'inhibition de la Taq polymérase.

On considère qu'un composé est actif en tant qu'agent antitélomérase stabilisant l'ADN G-quadruplexe lorsque la CI50 TRAP-G4 est notamment inférieure à  $5 \mu\text{M}$ .

On considère que le composé est sélectif en tant qu'agent antitélomérase stabilisant le G-quadruplexe lorsque le rapport CI50 TRAP-G4/CI50 Taq est supérieur à 3.

Les exemples suivants et non limitatifs sont donnés pour illustrer l'invention

Exemple 1 : Préparation du diiodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]



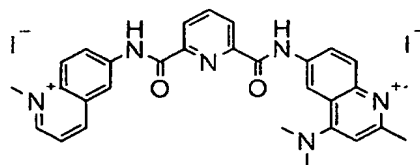
*Etape 1* : Dans un tricol de 50 mL sous agitation magnétique, on dissout 1 g d'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique et 1.81 g de 6-aminoquinoléine dans 30 mL de dichlorométhane et 5 mL de diméthylformamide (DMF), puis on ajoute 2,4 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-carbodiimide (EDCI) et 162 mg de 1-hydroxybenzotriazole (HOBT). Un précipité jaune transitoire se forme qui se redissout lentement. Après 1 à 2 heures d'agitation à température ambiante, un précipité blanc abondant apparaît. Après une nuit d'agitation à température ambiante, la réaction est terminée (contrôle par chromatographie liquide couplée à de la spectroscopie de masse LC/MS). Le précipité formé est essoré, lavé successivement par du dichlorométhane et

*Etape 1 :* Dans un tricol de 50 mL sous agitation magnétique, on dissout 1 g d'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique et 1.81 g de 6-aminoquinoléine dans 30 mL de dichlorométhane et 5 mL de diméthylformamide (DMF), puis on ajoute 2,4 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-carbodiimide (EDCI) et 162 mg de 1-hydroxybenzotriazole (HOBT). Un précipité jaune transitoire se forme qui se redissout lentement. Après 1 à 2 heures d'agitation à température ambiante, un précipité blanc abondant apparaît. Après une nuit d'agitation à température ambiante, la réaction est terminée (contrôle par chromatographie liquide couplée à de la spectroscopie de masse LC/MS). Le précipité formé est essoré, lavé successivement par du dichlorométhane et de l'eau, puis séché sous pression réduite en présence d'anhydride phosphorique. On obtient ainsi 2,41 g d'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-bis-[(quinolin-6-yl)amide], sous forme d'une poudre blanche utilisée telle quelle à l'étape suivante.

*Etape 2 :* Dans un ballon de 25 mL, on dissout 200 mg d'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-bis-[(quinolin-6-yl)amide], obtenu à l'étape précédente, dans 2 mL de méthanol, 4 mL de DMF et 10 mL d'iodométhane, puis on chauffe à 50° pendant 72 heures pendant lesquelles un précipité orange se forme progressivement. Après refroidissement, ce précipité est essoré et lavé au méthanol. Après recristallisation dans un mélange d'éthanol et de DMF (50/50 en volumes), on obtient 288 mg de diiodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide], sous forme de cristaux jaune-orangés, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Point de fusion (Kofler) > 260°C
- Spectre de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6,  $\delta$  en ppm) : 4,70 (s large : 6H) ; de 8,15 à 8,30 (mt : 2H) ; de 8,40 à 8,80 (mt : 7H) ; 9,25 (d,  $J = 2$  Hz : 2H) ; 9,37 (d large,  $J = 8,5$  Hz : 2H) ; 9,45 (d large,  $J = 5,5$  Hz : 2H) ; 11,64 (s large : 2H).

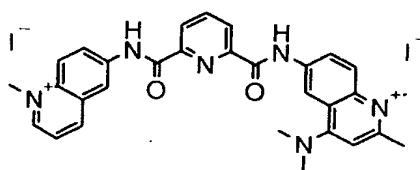
Exemple 2 : Préparation du diiodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[(4-diméthylamino-1-méthyl-quinaldinio-6-yl)amide].



de l'eau, puis séché sous pression réduite en présence d'anhydride phosphorique. On obtient ainsi 2,41 g d'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-bis-[(quinolin-6-yl)amide], sous forme d'une poudre blanche utilisée telle quelle à l'étape suivante.

- 5 *Etape 2* : Dans un ballon de 25 mL, on dissout 200 mg d'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-bis-[(quinolin-6-yl)amide], obtenu à l'étape précédente, dans 2 mL de méthanol, 4 mL de DMF et 10 mL d'iodométhane, puis on chauffe à 50° pendant 72 heures pendant lesquelles un précipité orange se forme progressivement. Après refroidissement, ce précipité est essoré et lavé au
- 10 méthanol. Après recristallisation dans un mélange d'éthanol et de DMF (50/50 en volumes), on obtient 288 mg de diiodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide], sous forme de cristaux jaune-orangés, dont les caractéristiques sont les suivantes :
- Point de fusion (Kofler) > 260°C
  - 15 - Spectre de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6,  $\delta$  en ppm) : 4,70 (s large : 6H) ; de 8,15 à 8,30 (mt : 2H) ; de 8,40 à 8,80 (mt : 7H) ; 9,25 (d,  $J = 2$  Hz : 2H) ; 9,37 (d large,  $J = 8,5$  Hz : 2H) ; 9,45 (d large,  $J = 5,5$  Hz : 2H) ; 11,64 (s large : 2H).

20 Exemple 2 : Préparation du diiodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[(4-diméthylamino-1-méthyl-quinaldinio-6-yl)amide].



- 25 *Etape 1* : Dans un tricol de 50 mL, on dissout, dans 35 mL de dichlorométhane, 1,3 g de monoester n.butylique de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique, qui peut être obtenu selon Khim. Geterosikl. Soedin 1976(2), 233-7, et 1,17 g de 6-amino-4-diméthylamino-quinaldine, qui peut être obtenue selon WO 0140218, puis on ajoute 1,35 g d'EDCI et 90 mg d'HOBT. Après 2 à 3 heures, un précipité jaune apparaît ; l'agitation est maintenue pendant 36 heures à température ambiante, jusqu'à complétion de la réaction
- 30 (LC/MS). Le milieu réactionnel est dilué à l'eau, la phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Les phases organiques jointes sont concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu



*Etape 1 :* Dans un tricol de 50 mL, on dissout, dans 35 mL de dichlorométhane, 1,3 g de monoester n.butylique de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique, qui peut être obtenu selon Khim. Geterosikl. Soedin 1976(2), 233-7, et 1,17 g de 6-amino-4-diméthylamino-quinaldine, qui peut être  
5 obtenue selon WO 0140218, puis on ajoute 1,35 g d'EDCI et 90 mg d'HOBT. Après 2 à 3 heures, un précipité jaune apparaît ; l'agitation est maintenue pendant 36 heures à température ambiante, jusqu'à complétion de la réaction (LC/MS). Le milieu réactionnel est dilué à l'eau, la phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Les phases  
10 organiques jointes sont concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu pâteux obtenu est repris sous agitation dans 20 mL d'oxyde de diisopropyle, pour former un solide beige clair qui est essoré et séché à l'air. On obtient ainsi 820 mg d'ester n.butylique de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-6-[(4-diméthylamino-quinaldin-6-yl)amide], utilisé tel quel à l'étape suivante.

15 *Etape 2 :* Dans un ballon de 50 mL, une solution de 820 mg d'ester n.butylique de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-6-[(4-diméthylamino-quinaldin-6-yl)amide], obtenu ci-dessus, dans 30 mL de n.butanol est agité 16 heures avec 2 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde potassium. Après concentration sous pression réduite, le résidu est repris dans 10 mL d'eau et  
20 neutralisé à pH = 6 par addition d'une solution aqueuse 0.1M d'acide chlorhydrique. Le précipité formé est essoré, lavé à l'eau et séché sous pression réduite à 60° en présence d'anhydride phosphorique. On obtient ainsi 760 mg d'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-6-[(4-diméthylamino-quinaldin-6-yl)amide], sous forme d'un solide blanc utilisé tel quel à l'étape  
25 suivante.

*Etape 3 :* Dans un ballon de 50 mL, on dissout 760 mg d'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-6-[(4-diméthylamino-quinaldin-6-yl)amide], obtenu ci-dessus, et 360 mg de 6-aminoquinoléine dans 15 mL de DMF, puis on ajoute 458 mg d'EDCI et 30 mg d'HOBT. Après 72 heures d'agitation à température  
30 ambiante, le solvant est éliminé sous pression réduite. Le résidu est repris à l'eau, et le précipité ainsi formé est lavé à l'eau puis par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Après séchage sous pression réduite en présence d'anhydride phosphorique, on obtient 852 mg d'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(quinolin-6-yl)amide]-6-[(4-diméthylamino-quinaldin-6-yl)amide], sous forme d'une poudre beige, utilisée telle quelle à l'étape  
35 suivante.

pâteux obtenu est repris sous agitation dans 20 mL d'oxyde de diisopropyle, pour former un solide beige clair qui est essoré et séché à l'air. On obtient ainsi 820 mg d'ester n.butylique de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-6-[(4-diméthylamino-quinaldin-6-yl)amide], utilisé tel quel à l'étape suivante.

5 *Etape 2* : Dans un ballon de 50 mL, une solution de 820 mg d'ester n.butylique de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-6-[(4-diméthylamino-quinaldin-6-yl)amide], obtenu ci-dessus, dans 30 mL de n.butanol est agité 16 heures avec 2 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde potassium. Après  
10 concentration sous pression réduite, le résidu est repris dans 10 mL d'eau et neutralisé à pH = 6 par addition d'une solution aqueuse 0.1M d'acide chlorhydrique. Le précipité formé est essoré, lavé à l'eau et séché sous pression réduite à 60° en présence d'anhydride phosphorique. On obtient  
15 ainsi 760 mg d'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-6-[(4-diméthylamino-quinaldin-6-yl)amide], sous forme d'un solide blanc utilisé tel quel à l'étape suivante.

*Etape 3* : Dans un ballon de 50 mL, on dissout 760 mg d'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-6-[(4-diméthylamino-quinaldin-6-yl)amide], obtenu ci-dessus, et 360 mg de 6-aminoquinoléine dans 15 mL de DMF, puis on ajoute 458 mg  
20 d'EDCI et 30 mg d'HOBT. Après 72 heures d'agitation à température ambiante, le solvant est éliminé sous pression réduite. Le résidu est repris à l'eau, et le précipité ainsi formé est lavé à l'eau puis par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Après séchage sous pression réduite en présence d'anhydride phosphorique, on obtient 852 mg d'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(quinolin-6-yl)amide]-6-[(4-diméthylamino-quinaldin-6-yl)  
25 amide], sous forme d'une poudre beige, utilisée telle quelle à l'étape suivante.

*Etape 4* : On opère comme à l'étape 2 de l'exemple 1, mais à partir de 400 mg d'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(quinolin-6-yl)amide]-6-[(4-diméthylamino-quinaldin-6-yl)amide], obtenu ci-dessus dans 6 mL de méthanol et 15 mL d'iodométhane. On obtient alors après recristallisation  
30 dans l'éthanol, 382 mg de diiodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[(4-diméthylamino-1-méthyl-quinaldinio-6-yl)amide], sous forme d'un solide vert-pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

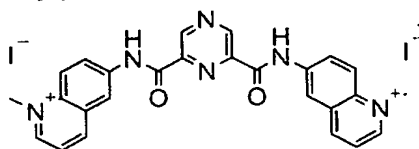
- Point de fusion (Kofler) > 260°C

*Etape 4* : On opère comme à l'étape 2 de l'exemple 1, mais à partir de 400 mg d'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(quinolin-6-yl)amide]-6-[(4-diméthylamino-quinaldin-6-yl)amide], obtenu ci-dessus dans 6 mL de méthanol et 15 mL d'iodométhane. On obtient alors après recristallisation dans l'éthanol, 382 mg de diiodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[(4-diméthylamino-1-méthyl-quinaldinio-6-yl)amide], sous forme d'un solide vert-pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Point de fusion (Kofler) > 260°C
- Spectre de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6,  $\delta$  en ppm) : 2,85 (s large : 3H) ; 3,56 (s : 6H) ; 4,11 (s large : 3H) ; 4,71 (s large : 3H) ; 7,12 (s large : 1H) ; 8,20 (dd large,  $J = 8,5$  et  $5,5$  Hz : 1H) ; de 8,30 à 8,80 (mt : 7H) ; 9,03 et 9,05 (2 s larges : 2H en totalité) ; 9,36 (d large,  $J = 8,5$  Hz : 1H) ; 9,45 (d large,  $J = 5,5$  Hz : 1H) ; 11,50 (s large : 1H) ; 11,64 (s large : 1H).

15

Exemple 3 : Préparation du diiodure de l'acide 2,6-pyrazine-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]

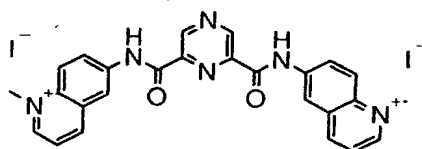


*Etape 1* : On opère comme à l'étape 1 de l'exemple 1, mais à partir de 450 mg d'acide 2,6-pyrazine-dicarboxylique, qui peut être préparé selon J. Med. Chem. (1996), 29, 1452-57, de 450 mg de 6-aminoquinoléine, de 600 mg d'EDCI et de 40 mg d'HOBT dans 15 mL de dichlorométhane et 10 mL de DMF sous agitation pendant 1 nuit à température ambiante. Après purification par LC/MS préparative, on obtient 170 mg d'acide 2,6-pyrazine-dicarboxylique-bis-[(quinolin-6-yl)amide], sous forme d'une poudre blanche utilisée telle quelle à l'étape suivante.

*Etape 2* : On opère comme à l'étape 2 de l'exemple 1, mais à partir de 50 mg d'acide 2,6-pyrazine-dicarboxylique-bis-[(quinolin-6-yl)amide], obtenu ci-dessus dans 1 mL de DMF et 5 mL d'iodométhane. On obtient alors après recristallisation dans l'éthanol, 51 mg de diiodure de l'acide 2,6-pyrazine-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide], sous forme d'un solide jaune-pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6,  $\delta$  en ppm) : 2,85 (s large : 3H) ; 3,56 (s : 6H) ; 4,11 (s large : 3H) ; 4,71 (s large : 3H) ; 7,12 (s large : 1H) ; 8,20 (dd large,  $J = 8,5$  et  $5,5$  Hz : 1H) ; de 8,30 à 8,80 (mt : 7H) ; 9,03 et 9,05 (2 s larges : 2H en totalité) ; 9,36 (d large,  $J = 8,5$  Hz : 1H) ; 9,45 (d large,  $J = 5,5$  Hz : 1H) ; 11,50 (s large : 1H) ; 11,64 (s large : 1H).

**Exemple 3 :** Préparation du diiodure de l'acide 2,6-pyrazine-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]



*Etape 1 :* On opère comme à l'étape 1 de l'exemple 1, mais à partir de 450 mg d'acide 2,6-pyrazine-dicarboxylique, qui peut être préparé selon J. Med. Chem. (1996), 29, 1452-57, de 450 mg de 6-aminoquinoléine, de 600 mg d'EDCI et de 40 mg d'HOBt dans 15 mL de dichlorométhane et 10 mL de DMF sous agitation pendant 1 nuit à température ambiante. Après purification par LC/MS préparative, on obtient 170 mg d'acide 2,6-pyrazine-dicarboxylique-bis-[(quinolin-6-yl)amide], sous forme d'une poudre blanche utilisée telle quelle à l'étape suivante.

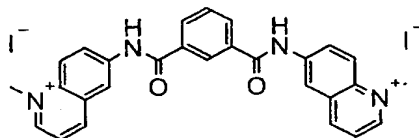
*Etape 2 :* On opère comme à l'étape 2 de l'exemple 1, mais à partir de 50 mg d'acide 2,6-pyrazine-dicarboxylique-bis-[(quinolin-6-yl)amide], obtenu ci-dessus dans 1 mL de DMF et 5 mL d'iodométhane. On obtient alors après recristallisation dans l'éthanol, 51 mg de diiodure de l'acide 2,6-pyrazine-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide], sous forme d'un solide jaune-pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Point de fusion (Kofler)  $> 260^\circ\text{C}$
- Spectre de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6,  $\delta$  en ppm) : 4,70 (s : 6H) ; 8,22 (dd,  $J = 8,5$  et  $6$  Hz : 2H) ; 8,70 (s : 4H) ; 9,21 (s large : 2H) ; 9,39 (d,  $J = 8,5$  Hz : 2H) ; 9,46 (d,  $J = 6$  Hz : 2H) ; 9,71 (s : 2H) ; 11,62 (s large : 2H).

**Exemple 4 :** Préparation du diiodure de l'acide 1,3-benzène-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]

- Point de fusion (Kofler) > 260°C
- Spectre de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6,  $\delta$  en ppm) : 4,70 (s : 6H) ; 8,22 (dd,  $J = 8,5$  et 6 Hz : 2H) ; 8,70 (s : 4H) ; 9,21 (s large : 2H) ; 9,39 (d,  $J = 8,5$  Hz : 2H) ; 9,46 (d,  $J = 6$  Hz : 2H) ; 9,71 (s : 2H) ; 11,62 (s large : 2H).

**Exemple 4 :** Préparation du diiodure de l'acide 1,3-benzène-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]



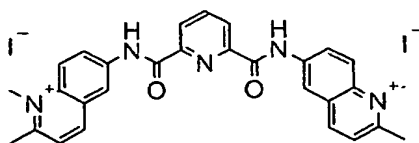
10

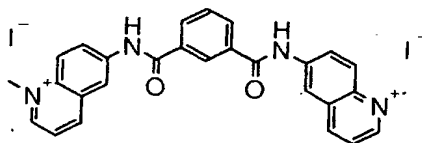
*Etape 1 :* On opère comme à l'étape 1 de l'exemple 1, mais à partir de 300 mg d'acide isophtalique, de 521 mg de 6-aminoquinoléine, de 727 mg d'EDCI et de 50 mg d'HOBT dans 10 mL de DMF sous agitation pendant 1 nuit à température ambiante. On obtient 593 mg d'acide 1,3-benzène-dicarboxylique-bis-[(quinolin-6-yl)amide], sous forme d'une poudre blanche, utilisée telle quelle à l'étape suivante.

*Etape 2 :* On opère comme à l'étape 2 de l'exemple 1, mais à partir de 100 mg d'acide 1,3-benzène-dicarboxylique-bis-[(quinolin-6-yl)amide], obtenu ci-dessus dans 1 mL de DMF et 6 mL d'iodométhane. On obtient alors après recristallisation dans l'éthanol, 72 mg de diiodure de l'acide 1,3-benzène-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide], sous forme d'un solide jaune-pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Point de fusion (Kofler) > 260°C
- Spectre de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6,  $\delta$  en ppm) : 4,63 (s : 6H) ; 7,77 (t,  $J = 7,5$  Hz : 1H) ; 8,07 (dd,  $J = 8,5$  et 6 Hz : 2H) ; 8,29 (d large,  $J = 7,5$  Hz : 2H) ; 8,49 (mt : 4H) ; 8,84 (s large : 1H) ; 8,99 (s large : 2H) ; 9,16 (d,  $J = 8,5$  Hz : 2H) ; 9,28 (d,  $J = 6$  Hz : 2H).

**Exemple 5 :** Préparation du diiodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinaldinio-6-yl)amide]



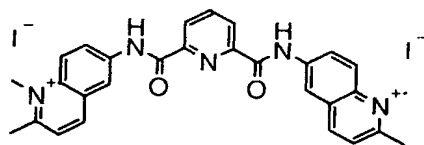


*Etape 1 :* On opère comme à l'étape 1 de l'exemple 1, mais à partir de 300 mg d'acide isophtalique, de 521 mg de 6-aminoquinoléine, de 727 mg d'EDCI et de 50 mg d'HOBT dans 10 mL de DMF sous agitation pendant une nuit à température ambiante. On obtient 593 mg d'acide 1,3-benzène-dicarboxylique-bis-[(quinolin-6-yl)amide], sous forme d'une poudre blanche, utilisée telle quelle à l'étape suivante.

*Etape 2 :* On opère comme à l'étape 2 de l'exemple 1, mais à partir de 100 mg d'acide 1,3-benzène-dicarboxylique-bis-[(quinolin-6-yl)amide], obtenu ci-dessus dans 1 mL de DMF et 6 mL d'iodométhane. On obtient alors après recristallisation dans l'éthanol, 72 mg de diiodure de l'acide 1,3-benzène-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolin-6-yl)amide], sous forme d'un solide jaune-pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Point de fusion (Kofler) > 260°C
- Spectre de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$ ,  $\delta$  en ppm) : 4,63 (s : 6H) ; 7,77 (t,  $J = 7,5$  Hz : 1H) ; 8,07 (dd,  $J = 8,5$  et 6 Hz : 2H) ; 8,29 (d large,  $J = 7,5$  Hz : 2H) ; 8,49 (mt : 4H) ; 8,84 (s large : 1H) ; 8,99 (s large : 2H) ; 9,16 (d,  $J = 8,5$  Hz : 2H) ; 9,28 (d,  $J = 6$  Hz : 2H).

Exemple 5 : Préparation du diiodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinaldin-6-yl)amide]



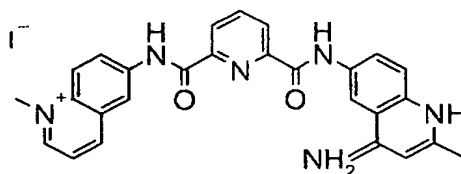
*Etape 1 :* On opère comme à l'étape 1 de l'exemple 1, mais à partir de 500 mg d'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique, de 945 mg de 6-aminoquinaldine, qui peut être préparée selon EP 286277, de 1,2 g d'EDCI et de 100 mg d'HOBT dans 15 mL de dichlorométhane et 3 mL de DMF sous agitation pendant 24 heures à température ambiante. On obtient 1,47 g d'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-bis-[(quinaldin-6-yl)amide], sous forme d'une poudre blanche utilisée telle quelle à l'étape suivante.

*Etape 1 :* On opère comme à l'étape 1 de l'exemple 1, mais à partir de 500 mg d'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique, de 945 mg de 6-aminoquinaldine, qui peut être préparée selon EP 286277, de 1,2 g d'EDCI et de 100 mg d'HOBT dans 15 mL de dichlorométhane et 3 mL de DMF sous agitation pendant 24 heures à température ambiante. On obtient 1,47 g d'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-bis-[(quinaldin-6-yl)amide], sous forme d'une poudre blanche utilisée telle quelle à l'étape suivante.

*Etape 2 :* On opère comme à l'étape 2 de l'exemple 1, mais à partir de 150 mg d'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-bis-[(quinaldin-6-yl)amide], obtenu ci-dessus dans 1,5 mL de DMF et 6 mL d'iodométhane. On obtient alors après recristallisation dans l'éthanol, 161 mg de diiodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinaldinio-6-yl)amide], sous forme d'un solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Point de fusion (Kofler) > 260°C

Exemple 6 : Préparation de l'iodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[(4-amino-quinaldinio-6-yl)amide], isolé sous sa forme tautomère imino ci-dessous :



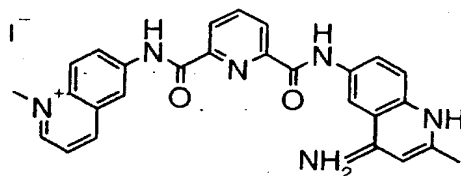
*Etape 1 :* On opère comme à l'étape 1 de l'exemple 2, mais à partir de 500 mg de monoester n.butylique de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique, de 388 mg de 4,6-diaminoquinaldine, qui peut être obtenue selon WO 0140218, de 472 mg d'EDCI et de 30 mg d'HOBT dans 10 mL de dichlorométhane et 5 mL de DMF pendant 20 heures à température ambiante. On obtient, après purification par flash-chromatographie sur alumine, en éluant par un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95/5 en volumes), 450 mg d'ester n.butylique de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-6-[(4-amino-quinaldin-6-yl)amide], utilisé tel quel à l'étape suivante.

*Etape 2 :* On opère comme à l'étape 2 de l'exemple 2, mais à partir de 450 mg d'ester n.butylique de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-6-[(4-amino-quinaldin-6-yl)amide], obtenu ci-dessus, dans 20 mL et 1,19 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde potassium. On obtient ainsi 243 mg d'acide

*Etape 2 :* On opère comme à l'étape 2 de l'exemple 1, mais à partir de 150 mg d'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-bis-[(quinaldin-6-yl)amide], obtenu ci-dessus dans 1,5 mL de DMF et 6 mL d'iodométhane. On obtient alors après recristallisation dans l'éthanol, 161 mg de diiodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinaldinio-6-yl)amide], sous forme d'un solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Point de fusion (Kofler) > 260°C

**Exemple 6 :** Préparation de l'iodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[(4-amino-quinaldinio-6-yl)amide], isolé sous sa forme tautomère imino ci-dessous :



*Etape 1 :* On opère comme à l'étape 1 de l'exemple 2, mais à partir de 500 mg de monoester n.butylique de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique, de 388 mg de 4,6-diaminoquinaldine, qui peut être obtenue selon WO 0140218, de 472 mg d'EDCI et de 30 mg d'HOBT dans 10 mL de dichlorométhane et 5 mL de DMF pendant 20 heures à température ambiante. On obtient, après purification par flash-chromatographie sur alumine, en éluant par un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95/5 en volumes), 450 mg d'ester n.butylique de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-6-[(4-amino-quinaldin-6-yl)amide], utilisé tel quel à l'étape suivante.

*Etape 2 :* On opère comme à l'étape 2 de l'exemple 2, mais à partir de 450 mg d'ester n.butylique de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-6-[(4-amino-quinaldin-6-yl)amide], obtenu ci-dessus, dans 20 mL et 1,19 mL d'une solution aqueuse 1M d'hydroxyde potassium. On obtient ainsi 243 mg d'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-6-[(4-amino-quinaldin-6-yl)amide], sous forme d'un solide beige utilisé tel quel à l'étape suivante.

*Etape 3 :* On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 2, mais à partir de 93 mg d'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-6-[(4-amino-quinaldin-6-yl)amide], obtenu ci-dessus, de 41,6 mg de 6-aminoquinoléine, de 61 mg d'EDCI et de 14 mg d'HOBT dans 5 mL de dichlorométhane et 5 mL de DMF pendant 48 heures à température ambiante. On obtient ainsi 101 mg d'acide 2,6-pyridine-



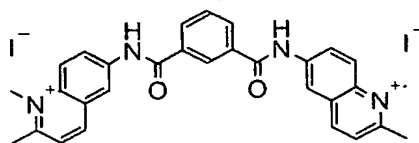
2,6-pyridine-dicarboxylique-6-[(4-amino-quinaldin-6-yl)amide], sous forme d'un solide beige utilisé tel quel à l'étape suivante.

*Etape 3 :* On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 2, mais à partir de 93 mg d'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-6-[(4-amino-quinaldin-6-yl)amide], obtenu ci-dessus, de 41,6 mg de 6-aminoquinoléine, de 61 mg d'EDCI et de 14 mg d'HOBT dans 5 mL de dichlorométhane et 5 mL de DMF pendant 48 heures à température ambiante. On obtient ainsi 101 mg d'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(quinolin-6-yl)amide]-6-[(4-amino-quinaldin-6-yl)amide], sous forme d'une poudre beige, utilisée telle quelle à l'étape suivante.

*Etape 4 :* On opère comme à l'étape 2 de l'exemple 1, mais à partir de 65 mg d'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(quinolin-6-yl)amide]-6-[(4-amino-quinaldin-6-yl)-amide], obtenu ci-dessus, dans 1 mL de DMF et 5 mL d'iodométhane. On obtient alors après recristallisation dans l'éthanol, 58 mg d'iodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[(4-amino-quinaldin-6-yl)amide], isolé sous sa forme tautomère imino, sous forme d'un solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Point de fusion (Kofler) > 260°C
- Spectre de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6, à une température de 373K,  $\delta$  en ppm) : 2,64 (s : 3H) ; 4,70 (s : 3H) ; 6,71 (s : 1H) ; 7,95 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,16 (dd large, J = 8,5 et 5,5 Hz : 1H) ; de 8,20 à 8,40 (mf étalé : 1H) ; 8,29 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 8,43 (t, J = 7,5 Hz : 1H) ; 8,53 (mt : 2H) ; 8,63 (d, J = 9,5 Hz : 1H) ; 8,76 (d large, J = 9,5 Hz : 1H) ; 8,86 (s large : 1H) ; 9,11 (s large : 1H) ; 9,30 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 9,41 (d, J = 5,5 Hz : 1H) ; 11,18 (s large : 1H) ; 11,44 (s large : 1H) ; de 13,00 à 13,50 (mf étalé : 1H).

Exemple 7 : Préparation du diiodure de l'acide 2,6-benzène-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinaldinio-6-yl)amide]



30

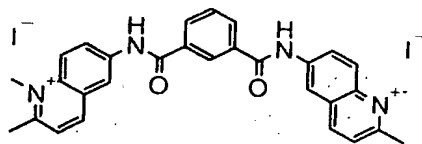
*Etape 1 :* On opère comme à l'étape 1 de l'exemple 1, mais à partir de 100 mg d'acide isophtalique, de 190,5 mg de 6-aminoquinaldine, de 242 mg d'EDCI et de 20 mg d'HOBT dans 5 mL de DMF sous agitation pendant 20

dicarboxylique-2-[(quinolin-6-yl)amide]-6-[(4-amino-quinaldin-6-yl)amide], sous forme d'une poudre beige, utilisée telle quelle à l'étape suivante.

*Etape 4 :* On opère comme à l'étape 2 de l'exemple 1, mais à partir de 65 mg d'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(quinolin-6-yl)amide]-6-[(4-amino-quinaldin-6-yl)-amide], obtenu ci-dessus, dans 1 mL de DMF et 5 mL d'iodométhane. On obtient alors après recristallisation dans l'éthanol, 58 mg d'iodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[(4-amino-quinaldin-6-yl)amide], isolé sous sa forme tautomère imino, sous forme d'un solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Point de fusion (Kofler) > 260°C
- Spectre de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6, à une température de 373K,  $\delta$  en ppm) : 2,64 (s : 3H) ; 4,70 (s : 3H) ; 6,71 (s : 1H) ; 7,95 (d,  $J = 9$  Hz : 1H) ; 8,16 (dd large,  $J = 8,5$  et  $5,5$  Hz : 1H) ; de 8,20 à 8,40 (mf étalé : 1H) ; 8,29 (d,  $J = 8,5$  Hz : 1H) ; 8,43 (t,  $J = 7,5$  Hz : 1H) ; 8,53 (mt : 2H) ; 8,63 (d,  $J = 9,5$  Hz : 1H) ; 8,76 (d large,  $J = 9,5$  Hz : 1H) ; 8,86 (s large : 1H) ; 9,11 (s large : 1H) ; 9,30 (d,  $J = 8,5$  Hz : 1H) ; 9,41 (d,  $J = 5,5$  Hz : 1H) ; 11,18 (s large : 1H) ; 11,44 (s large : 1H) ; de 13,00 à 13,50 (mf étalé : 1H).

Exemple 7 : Préparation du diiodure de l'acide 2,6-benzène-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinaldinio-6-yl)amide]



*Etape 1 :* On opère comme à l'étape 1 de l'exemple 1, mais à partir de 100 mg d'acide isophtalique, de 190,5 mg de 6-aminoquinaldine, de 242 mg d'EDCI et de 20 mg d'HOBT dans 5 mL de DMF sous agitation pendant 20 heures à température ambiante. On obtient 265 mg d'acide 2,6-benzène-dicarboxylique-bis-[(quinaldin-6-yl)amide], sous forme d'une poudre beige utilisée telle quelle à l'étape suivante.

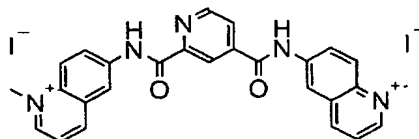
*Etape 2 :* On opère comme à l'étape 2 de l'exemple 1, mais à partir de 95 mg d'acide 2,6-benzène-dicarboxylique-bis-[(quinaldin-6-yl)amide], obtenu ci-dessus, dans 1 mL de DMF et 5 mL d'iodométhane. On obtient alors après recristallisation dans l'éthanol, 83 mg de diiodure de l'acide 2,6-benzène-

heures à température ambiante. On obtient 265 mg d'acide 2,6-benzène-dicarboxylique-bis-[(quinaldin-6-yl)amide], sous forme d'une poudre beige utilisée telle quelle à l'étape suivante.

*Etape 2 :* On opère comme à l'étape 2 de l'exemple 1, mais à partir de 95 mg d'acide 2,6-benzène-dicarboxylique-bis-[(quinaldin-6-yl)amide], obtenu ci-dessus, dans 1 mL de DMF et 5 mL d'iodométhane. On obtient alors après recristallisation dans l'éthanol, 83 mg de diiodure de l'acide 2,6-benzène-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinaldinio-6-yl)amide], sous forme d'un solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Point de fusion (Kofler) > 260°C
- Spectre de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$ ,  $\delta$  en ppm) : 3,08 (s : 6H) ; 4,47 (s : 6H) ; 7,86 (t,  $J = 8 \text{ Hz}$  : 1H) ; 8,10 (d,  $J = 8,5 \text{ Hz}$  : 2H) ; 8,33 et 8,34 (2d,  $J = 8 \text{ Hz}$  : 2H en totalité) ; 8,48 (dd,  $J = 9,5$  et  $2,5 \text{ Hz}$  : 2H) ; 8,66 (d,  $J = 9,5 \text{ Hz}$  : 2H) ; 8,70 (s large : 1H) ; 8,96 (d,  $J = 2,5 \text{ Hz}$  : 2H) ; 9,13 (d,  $J = 8,5 \text{ Hz}$  : 2H) ; 11,13 (s large : 2H).

Exemple 8 : Préparation du diiodure de l'acide 2,4-pyridine-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolin-6-yl)amide]



20

*Etape 1 :* On opère comme à l'étape 1 de l'exemple 1, mais à partir de 100 mg d'acide 2,4-pyridine-dicarboxylique, de 181 mg de 6-aminoquinaldine, de 241 mg d'EDCI et de 16 mg d'HOBT dans 5 mL de DMF sous agitation pendant 20 heures à température ambiante. On obtient 325 mg d'acide 2,4-pyridine-dicarboxylique-bis-[(quinolin-6-yl)amide], sous forme d'une poudre beige utilisée telle quelle à l'étape suivante.

*Etape 2 :* On opère comme à l'étape 2 de l'exemple 1, mais à partir de 300 mg d'acide 2,4-pyridine-dicarboxylique-bis-[(quinolin-6-yl)amide], obtenu ci-dessus, dans 3 mL de DMF et 10 mL d'iodométhane. On obtient alors après recristallisation dans l'éthanol, 372 mg de diiodure de l'acide 2,4-pyridine-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolin-6-yl)amide], sous forme d'un solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

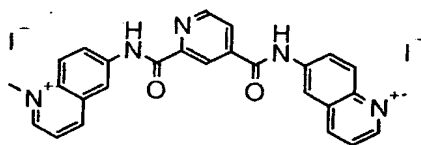
- Point de fusion (Kofler) > 260°C

dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinaldinio-6-yl)amide], sous forme d'un solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Point de fusion (Kofler) > 260°C

- Spectre de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6,  $\delta$  en ppm) : 3,08 (s : 6H) ; 4,47 (s : 6H) ; 7,86 (t,  $J = 8$  Hz : 1H) ; 8,10 (d,  $J = 8,5$  Hz : 2H) ; 8,33 et 8,34 (2d,  $J = 8$  Hz : 2H en totalité) ; 8,48 (dd,  $J = 9,5$  et  $2,5$  Hz : 2H) ; 8,66 (d,  $J = 9,5$  Hz : 2H) ; 8,70 (s large : 1H) ; 8,96 (d,  $J = 2,5$  Hz : 2H) ; 9,13 (d,  $J = 8,5$  Hz : 2H) ; 11,13 (s large : 2H).

**Exemple 8** : Préparation du diiodure de l'acide 2,4-pyridine-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolin-6-yl)amide]



**Etape 1** : On opère comme à l'étape 1 de l'exemple 1, mais à partir de 100 mg d'acide 2,4-pyridine-dicarboxylique, de 181 mg de 6-aminoquinaldine, de 241 mg d'EDCI et de 16 mg d'HOBT dans 5 mL de DMF sous agitation pendant 20 heures à température ambiante. On obtient 325 mg d'acide 2,4-pyridine-dicarboxylique-bis-[(quinolin-6-yl)amide], sous forme d'une poudre beige utilisée telle quelle à l'étape suivante.

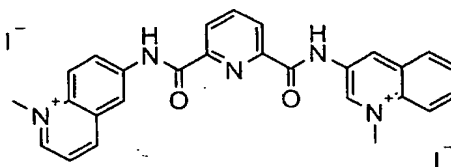
**Etape 2** : On opère comme à l'étape 2 de l'exemple 1, mais à partir de 300 mg d'acide 2,4-pyridine-dicarboxylique-bis-[(quinolin-6-yl)amide], obtenu ci-dessus, dans 3 mL de DMF et 10 mL d'iodométhane. On obtient alors après recristallisation dans l'éthanol, 372 mg de diiodure de l'acide 2,4-pyridine-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolin-6-yl)amide], sous forme d'un solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Point de fusion (Kofler) > 260°C

- Spectre de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6, à une température de 373 K,  $\delta$  en ppm) : 4,61 (s : 3H) ; 4,68 (s : 3H) ; 7,93 (dd,  $J = 8,5$  et  $5,5$  Hz : 1H) ; 8,11 (dd,  $J = 8,5$  et  $5,5$  Hz : 1H) ; 8,33 (mt : 2H) ; 8,43 (d large,  $J = 9,5$  Hz : 1H) ; 8,56 (d large,  $J = 9,5$  Hz : 1H) ; 8,75 (dd large,  $J = 9,5$  et  $1,5$  Hz : 1H) ; 8,79 (d,  $J = 1,5$  Hz : 1H) ; 8,89 (s : 1H) ; 8,90 (mt : 1H) ; 8,99 (d large,  $J = 8,5$  Hz : 1H) ; 9,10 (mt : 1H) ; 9,10 (s : 1H) ; 9,23 (d,  $J = 8,5$  Hz : 1H) ; 9,35 (d,  $J = 5,5$  Hz : 1H).

- Spectre de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6, à une température de 373 K,  $\delta$  en ppm) : 4,61 (s : 3H) ; 4,68 (s : 3H) ; 7,93 (dd,  $J = 8,5$  et  $5,5$  Hz : 1H) ; 8,11 (dd,  $J = 8,5$  et  $5,5$  Hz : 1H) ; 8,33 (mt : 2H) ; 8,43 (d large,  $J = 9,5$  Hz : 1H) ; 8,56 (d large,  $J = 9,5$  Hz : 1H) ; 8,75 (dd large,  $J = 9,5$  et  $1,5$  Hz : 1H) ; 8,79 (d,  $J = 1,5$  Hz : 1H) ; 8,89 (s : 1H) ; 8,90 (mt : 1H) ; 8,99 (d large,  $J = 8,5$  Hz : 1H) ; 9,10 (mt : 1H) ; 9,10 (s : 1H) ; 9,23 (d,  $J = 8,5$  Hz : 1H) ; 9,35 (d,  $J = 5,5$  Hz : 1H).

**Exemple 9 :** Préparation de l'iodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[(1-méthyl-quinolinio-3-yl)amide],

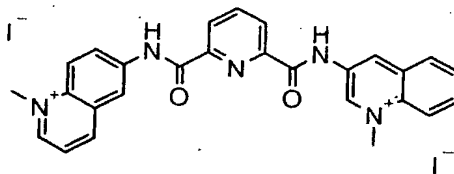


**Etape 1 :** Dans un tricol de 25 mL, on dissout 1,74 g d'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique, 500 mg de 4-aminoquinoléine, 543  $\mu\text{L}$  de chlorhydrate de N-(2-chloroéthyl)diisopropylamine (DIC) et 469 mg d'HOBt dans 15 mL de DMF. Dès la disparition en CCM (plaque de silice 60F254, éluant dichlorométhane/méthanol 90/10), le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche de 5 g de résine sulfonique (40 $\mu\text{M}$  de modèle Varian Mega Bond Elut SCX). La fraction, éluee par une solution 0,1 M de méthanol ammoniacal, est concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris par 5 mL de dichlorométhane, et le précipité formé est essoré puis lavé par une solution aqueuse 1M d'acide chlorhydrique. On obtient ainsi 510 mg d'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(quinolin-6-yl)amide], utilisé tel quel à l'étape suivante.

**Etape 2 :** On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 2, mais à partir de 150 mg d'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(quinolin-6-yl)amide], obtenu ci-dessus, de 74 mg de 3-aminoquinoléine, qui peut être préparée selon Tetrahedron. Lett. 2001, 42, 3251-54, de 109 mg d'EDCI et de 7 mg d'HOBt dans 5 mL de dichlorométhane et 5 mL de DMF pendant 48 heures à température ambiante. On obtient ainsi 180 mg d'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(quinolin-6-yl)amide]-6-[(quinolin-3-yl)amide], sous forme d'une poudre beige rosée, utilisée telle quelle à l'étape suivante.

**Etape 3 :** On opère comme à l'étape 2 de l'exemple 1, mais à partir de 150 mg d'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(quinolin-6-yl)amide]-6-[(quinolin-3-

**Exemple 9 :** Préparation de l'iodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[(1-méthyl-quinolinio-3-yl)amide],



*Etape 1 :* Dans un tricol de 25 mL, on dissout 1,74 g d'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique, 500 mg de 4-aminoquinoléine, 543  $\mu$ L de chlorhydrate de N-(2-chloroéthyl)diisopropylamine (DIC) et 469 mg d'HOBT dans 15 mL de DMF. Dès la disparition en CCM (plaque de silice 60F254, éluant dichlorométhane/méthanol 90/10), le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche de 5 g de résine sulfonique (40 $\mu$ M de modèle Varian Mega Bond Elut SCX). La fraction, éluee par une solution 0,1 M de méthanol ammoniacal, est concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris par 5 mL de dichlorométhane, et le précipité formé est essoré puis lavé par une solution aqueuse 1M d'acide chlorhydrique. On obtient ainsi 510 mg d'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(quinolin-6-yl)amide], utilisé tel quel à l'étape suivante.

*Etape 2 :* On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 2, mais à partir de 150 mg d'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(quinolin-6-yl)amide], obtenu ci-dessus, de 74 mg de 3-aminoquinoléine, qui peut être préparée selon Tetrahedron. Lett. 2001, 42, 3251-54, de 109 mg d'EDCI et de 7 mg d'HOBT dans 5 mL de dichlorométhane et 5 mL de DMF pendant 48 heures à température ambiante. On obtient ainsi 180 mg d'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(quinolin-6-yl)amide]-6-[(quinolin-3-yl)amide], sous forme d'une poudre beige rosée, utilisée telle quelle à l'étape suivante.

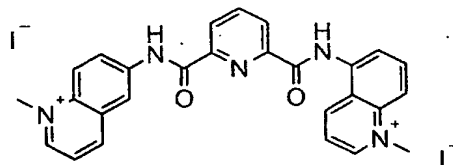
*Etape 3 :* On opère comme à l'étape 2 de l'exemple 1, mais à partir de 150 mg d'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(quinolin-6-yl)amide]-6-[(quinolin-3-yl)amide], obtenu ci-dessus, dans 1 mL de DMF et 5 mL d'iodométhane. On obtient alors après recristallisation dans l'éthanol, 162 mg d'iodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[(1-méthyl-quinolin-3-yl)amide], sous forme d'un solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Point de fusion (Kofler) > 260°C

yl)-amide], obtenu ci-dessus, dans 1 mL de DMF et 5 mL d'iodométhane. On obtient alors après recristallisation dans l'éthanol, 162 mg d'iodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[(1-méthyl-quinolin-3-yl)amide], sous forme d'un solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Point de fusion (Kofler) > 260°C
- Spectre de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6,  $\delta$  en ppm) : 4,68 (s large : 3H) ; 4,78 (s large : 3H) ; 8,07 (t large,  $J = 7,5$  Hz : 1H) ; de 8,15 à 8,30 (mt : 1H) ; 8,20 (dd,  $J = 8,5$  et 5,5 Hz : 1H) ; de 8,40 à 8,65 (mt : 5H) ; 8,65 (d large,  $J = 9,5$  Hz : 1H) ; 8,75 (dd large,  $J = 9,5$  et 2 Hz : 1H) ; 9,22 (d large,  $J = 2$  Hz : 1H) ; 9,35 (d large,  $J = 8,5$  Hz : 1H) ; 9,43 (d large,  $J = 5,5$  Hz : 1H) ; 9,64 (s large : 1H) ; 10,10 (mf : 1H) ; de 11,10 à 12,50 (mf étalé : 2H).

**Exemple 10 :** Préparation de l'iodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[(1-méthyl-quinolinio-5-yl)amide]



**Etape 1 :** On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 2, mais à partir de 150 mg d'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(quinolin-6-yl)amide], obtenu à l'étape 1 de l'exemple 9, de 74 mg de 5-aminoquinoléine, de 109 mg d'EDCI et de 7 mg d'HOBT dans 5 mL de dichlorométhane et 5 mL de DMF pendant 48 heures à température ambiante. On obtient ainsi 201 mg d'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(quinolin-6-yl)amide]-6-[(quinolin-5-yl)amide], sous forme d'une poudre beige, utilisée telle quelle à l'étape suivante.

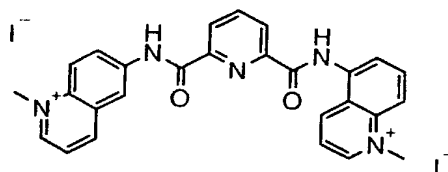
**Etape 2 :** On opère comme à l'étape 2 de l'exemple 1, mais à partir de 180 mg d'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(quinolin-6-yl)amide]-6-[(quinolin-5-yl)amide], obtenu ci-dessus, dans 1,5 mL de DMF et 5 mL d'iodométhane. On obtient alors après recristallisation dans l'éthanol, 203 mg d'iodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[(1-méthyl-quinolin-5-yl)amide], sous forme d'un solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Point de fusion (Kofler) > 260°C
- Spectre de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6, à une température de 373 K,  $\delta$  en ppm) : 4,69 (s large : 6H) ; 8,08 (dd très large,  $J = 8,5$  et 5 Hz :



- Spectre de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$   $d_6$ ,  $\delta$  en ppm) : 4,68 (s large : 3H) ; 4,78 (s large : 3H) ; 8,07 (t large,  $J = 7,5$  Hz : 1H) ; de 8,15 à 8,30 (mt : 1H) ; 8,20 (dd,  $J = 8,5$  et  $5,5$  Hz : 1H) ; de 8,40 à 8,65 (mt : 5H) ; 8,65 (d large,  $J = 9,5$  Hz : 1H) ; 8,75 (dd large,  $J = 9,5$  et  $2$  Hz : 1H) ; 9,22 (d large,  $J = 2$  Hz : 1H) ; 9,35 (d large,  $J = 8,5$  Hz : 1H) ; 9,43 (d large,  $J = 5,5$  Hz : 1H) ; 9,64 (s large : 1H) ; 10,10 (mf : 1H) ; de 11,10 à 12,50 (mf étalé : 2H).

**Exemple 10** : Préparation de l'iodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[(1-méthyl-quinolinio-5-yl)amide]



**Etape 1** : On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 2, mais à partir de 150 mg d'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(quinolin-6-yl)amide], obtenu à l'étape 1 de l'exemple 9, de 74 mg de 5-aminoquinoléine, de 109 mg d'EDCI et de 7 mg d'HOBt dans 5 mL de dichlorométhane et 5 mL de DMF pendant 48 heures à température ambiante. On obtient ainsi 201 mg d'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(quinolin-6-yl)amide]-6-[(quinolin-5-yl)amide], sous forme d'une poudre beige, utilisée telle quelle à l'étape suivante.

**Etape 2** : On opère comme à l'étape 2 de l'exemple 1, mais à partir de 180 mg d'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(quinolin-6-yl)amide]-6-[(quinolin-5-yl)amide], obtenu ci-dessus, dans 1,5 mL de DMF et 5 mL d'iodométhane. On obtient alors après recristallisation dans l'éthanol, 203 mg d'iodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[(1-méthyl-quinolin-5-yl)amide], sous forme d'un solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

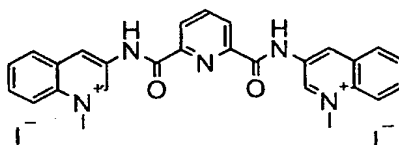
- Point de fusion (Kofler)  $> 260^\circ\text{C}$

- Spectre de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$   $d_6$ , à une température de 373 K,  $\delta$  en ppm) : 4,69 (s large : 6H) ; 8,08 (dd très large,  $J = 8,5$  et  $5$  Hz : 1H) ; 8,14 (dd,  $J = 8,5$  et  $5$  Hz : 1H) ; 8,23 (mf : 1H) ; de 8,30 à 8,45 (mt : 2H) ; 8,49 (mt : 2H) ; 8,54 (dd,  $J = 8$  et  $0,5$  Hz : 1H) ; 8,61 (d,  $J = 9,5$  Hz : 1H) ; 8,70 (dd,  $J = 9,5$  et  $2,5$  Hz : 1H) ; 9,07 (d,  $J = 2,5$  Hz : 1H) ; 9,26 (d,  $J = 8,5$  Hz : 1H) ; 9,38 (d,  $J = 5$  Hz : 1H) ; 9,45 (d large,  $J = 5$  Hz : 1H) ; 9,60 (d large,  $J = 8,5$  Hz : 1H).



1H) ; 8,14 (dd, J = 8,5 et 5 Hz : 1H) ; 8,23 (mf : 1H) ; de 8,30 à 8,45 (mt : 2H) ;  
 8,49 (mt : 2H) ; 8,54 (dd, J = 8 et 0,5 Hz : 1H) ; 8,61 (d, J = 9,5 Hz : 1H) ; 8,70  
 (dd, J = 9,5 et 2,5 Hz : 1H) ; 9,07 (d, J = 2,5 Hz : 1H) ; 9,26 (d, J = 8,5 Hz :  
 1H) ; 9,38 (d, J = 5 Hz : 1H) ; 9,45 (d large, J = 5 Hz : 1H) ; 9,60 (d large, J =  
 5 8,5 Hz : 1H).

**Exemple 11 :** Préparation du diiodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-  
 bis-[(1-méthyl-quinolinio-3-yl)amide]



10

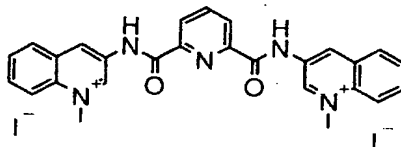
*Etape 1 :* On opère comme à l'étape 1 de l'exemple 1, mais à partir de 150  
 mg d'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique, de 945 mg de 3-aminoquinoléine, qui  
 peut être préparée selon Tetrahedron. Lett. 2001, 42, 3251-54, de 361 mg  
 d'EDCI et de 24 mg d'HOBT dans 10 mL de DMF sous agitation pendant 18  
 15 heures à température ambiante. On obtient 495 mg d'acide 2,6-pyridine-  
 dicarboxylique-bis-[(quinolin-3-yl)amide], sous forme d'une poudre blanche,  
 utilisée telle quelle à l'étape suivante.

*Etape 2 :* On opère comme à l'étape 2 de l'exemple 1, mais à partir de 200  
 mg d'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-bis-[(quinolin-3-yl)amide], obtenu ci-  
 dessus dans 3 mL de DMF et 10 mL d'iodométhane. On obtient alors après  
 20 recristallisation dans l'éthanol, 231 mg de diiodure de l'acide 2,6-pyridine-  
 dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolinio-3-yl)amide], sous forme d'un solide  
 jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Point de fusion (Kofler) > 260°C
- 25 - Spectre de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d6,  $\delta$  en ppm) : 4,82 (s  
 large : 6H) ; 8,12 (t large, J = 8 Hz : 2H) ; 8,27 (t large, J = 8 Hz : 2H) ; de  
 8,45 à 8,65 (mt : 7H) ; 9,68 (s large : 2H) ; 10,14 (s large : 2H) ; 11,93 (mf :  
 2H).

30 **Exemple 12 :** Préparation du diiodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-  
 [(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[2-(1-méthyl-pipéridinio-1-yl)éthylamide]

**Exemple 11 :** Préparation du diiodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolinio-3-yl)amide]

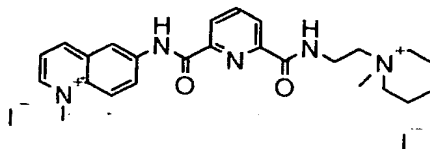


*Etape 1 :* On opère comme à l'étape 1 de l'exemple 1, mais à partir de  
 5 150 mg d'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique, de 945 mg de 3-aminoquinoléine, qui peut être préparée selon Tetrahedron. Lett. 2001, 42, 3251-54, de 361 mg d'EDCI et de 24 mg d'HOBT dans 10 mL de DMF sous agitation pendant 18 heures à température ambiante. On obtient 495 mg d'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-bis-[(quinolin-3-yl)amide], sous forme d'une poudre blanche,  
 10 utilisée telle quelle à l'étape suivante.

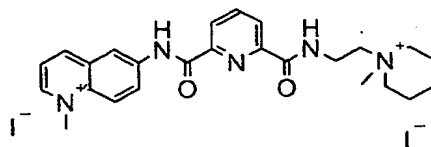
*Etape 2 :* On opère comme à l'étape 2 de l'exemple 1, mais à partir de  
 200 mg d'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-bis-[(quinolin-3-yl)amide], obtenu ci-dessus dans 3 mL de DMF et 10 mL d'iodométhane. On obtient alors après recristallisation dans l'éthanol, 231 mg de diiodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolinio-3-yl)amide], sous forme d'un solide  
 15 jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Point de fusion (Kofler) > 260°C
- Spectre de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$ ,  $\delta$  en ppm) : 4,82 (s large : 6H) ; 8,12 (t large,  $J = 8 \text{ Hz}$  : 2H) ; 8,27 (t large,  $J = 8 \text{ Hz}$  : 2H) ; de 8,45 à 8,65 (mt : 7H) ; 9,68 (s large : 2H) ; 10,14 (s large : 2H) ; 11,93 (mf : 2H).

**Exemple 12 :** Préparation du diiodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[2-(1-méthyl-pipéridinio-1-yl)éthylamide]



*Etape 1 :* On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 2, mais à partir de  
 25 140 mg d'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(quinolin-6-yl)amide], obtenu à l'étape 1 de l'exemple 9, de 73  $\mu\text{L}$  de 1-(2-aminoéthyl)pipéridine, de 100 mg d'EDCI et de 7 mg d'HOBT dans 5 mL de dichlorométhane et 5 mL de DMF pendant 48 heures à température ambiante. On obtient ainsi, après



*Etape 1 :* On opère comme à l'étape 3 de l'exemple 2, mais à partir de 140 mg d'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(quinolin-6-yl)amide], obtenu à l'étape 1 de l'exemple 9, de 73  $\mu$ L de 1-(2-aminoéthyl)pipéridine, de 100 mg d'EDCI et de 7 mg d'HOBT dans 5 mL de dichlorométhane et 5 mL de DMF pendant 48 heures à température ambiante. On obtient ainsi, après purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant par un mélange de dichlorométhane et de méthanol (80/20 en volumes), 200 mg d'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(quinolin-6-yl)amide]-6-[2-(pipéridin-1-yl)éthylamide], sous forme d'une huile jaune, utilisée telle quelle à l'étape suivante.

*Etape 2 :* On opère comme à l'étape 2 de l'exemple 1, mais à partir de 200 mg d'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(quinolin-6-yl)amide]-6-[2-(pipéridin-1-yl)-éthylamide], obtenu ci-dessus, dans 2 mL de DMF et 6 mL d'iodométhane. On obtient alors après recristallisation dans l'éthanol, 73 mg d'iodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[2-(1-méthyl-pipéridin-1-yl)éthylamide], sous forme d'un solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes

- Point de fusion (Kofler) > 260°C

#### EXEMPLE 13 : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE :

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante:

Produit de l'exemple 1 ..... 0,2 g

Excipient pour un comprimé terminé à ..... 1 g

(détail de l'excipient : lactose, talc, amidon, stéarate de magnésium).

#### EXEMPLE 14 : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE :

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

Produit de l'exemple 12..... 0,2 g

Excipient pour un comprimé terminé à ..... 1 g

(détail de l'excipient : lactose, talc, amidon, stéarate de magnésium).



purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant par un mélange de dichlorométhane et de méthanol (80/20 en volumes), 200 mg d'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(quinolin-6-yl)amide]-6-[2-(pipéridin-1-yl)éthylamide], sous forme d'une huile jaune, utilisée telle quelle à l'étape  
5 suivante.

*Etape 2 :* On opère comme à l'étape 2 de l'exemple 1, mais à partir de 200 mg d'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(quinolin-6-yl)amide]-6-[2-(pipéridin-1-yl)-éthylamide], obtenu ci-dessus, dans 2 mL de DMF et 6 mL d'iodométhane. On obtient alors après recristallisation dans l'éthanol, 73 mg  
10 d'iodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[2-(1-méthyl-pipéridin-1-yl)éthylamide], sous forme d'un solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes

- Point de fusion (Kofler) > 260°C

#### EXEMPLE 13 : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE :

15 On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante:  
Produit de l'exemple 1 .... 0,2 g  
Excipient pour un comprimé terminé à ..... 1 g  
(détail de l'excipient : lactose, talc, amidon,  
stéarate de magnésium).

20

#### EXEMPLE 14 : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE :

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :  
Produit de l'exemple 12..... 0,2 g  
Excipient pour un comprimé terminé à ..... 1 g  
25 (détail de l'excipient : lactose, talc, amidon,  
stéarate de magnésium).



Excipient pour un comprimé terminé à ..... 1 g  
(détail de l'excipient : lactose, talc, amidon,  
stéarate de magnésium).

REVENDEICATIONS

1 - Composés fixant la structure G-quadruplex d'ADN ou d'ARN caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale (IB) suivante :

5 **cycle aromatique azoté possédant un atome d'azote sous forme quaternaire – (NR<sub>3</sub>)<sub>p</sub> – CO- répartiteur – (CO)<sub>m</sub> – (NR'<sub>3</sub>)<sub>q</sub> – X - cycle aromatique ou non aromatique**

(IB)

avec m, p et q identiques ou différents représentent l'entier 0 ou 1, dans laquelle

10 • le cycle aromatique azoté possédant un atome quaternaire, représente :

- ◇ une quinoléine éventuellement substituée par au moins
  - un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou
  - un groupe alkyle ou alkoxy à chaîne courte en C1-C4 ou

◇ et dont l'atome d'azote est quaternarisé par une chaîne alkyle en C1-C4, éventuellement substituée par un radical hydroxy, carboxy, alkoxy en C1-C4, alkylthio en C1-C4, amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle,

20 • le cycle aromatique ou non aromatique représente

- ◇ une quinoléine éventuellement substituée par au moins
  - un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou
  - un groupe alkyle ou alkoxy à chaîne courte en C1-C4 ou

30 ◇ une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou

- ◇ une benzamidine ou
- ◇ une pyridine ou

◇ un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène, alkoxy en C1-C4, cyano,

## REVENDECATIONS

1 - Composés fixant la structure G-quadruplex d'ADN ou d'ARN caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale (IB) suivante :

5

cycle aromatique azoté possédant un atome d'azote sous forme quaternaire  
– (NR<sub>3</sub>)<sub>p</sub> – CO- répartiteur – (CO)<sub>m</sub> – (NR'<sub>3</sub>)<sub>q</sub> – X - cycle aromatique ou non  
aromatique  
(IB)

10

avec m, p et q identiques ou différents représentent l'entier 0 ou 1,  
dans laquelle

- le cycle aromatique azoté possédant un atome quaternaire, représente :

15

- ◇ une quinoléine éventuellement substituée par au moins
  - un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou
  - un groupe alkyle ou alkoxy à chaîne courte en C1-C4 ou

20

- ◇ et dont l'atome d'azote est quaternarisé par une chaîne alkyle en C1-C4, éventuellement substituée par un radical hydroxy, carboxy, alkoxy en C1-C4, alkylthio en C1-C4, amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle,

25

- le cycle aromatique ou non aromatique représente

- ◇ une quinoléine éventuellement substituée par au moins
  - un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou
  - un groupe alkyle ou alkoxy à chaîne courte en C1-C4 ou

30

- ◇ une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou

35

- ◇ une benzamidine ou
- ◇ une pyridine ou
- ◇ un noyau phényle éventuellement substitué par un

- carbonylamino éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4, guanyl, alkylthio en C1-C4, amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle, nitro, alkénylèneamino en C1-C4 ou alkénylèneamino en C2-C4 ou
- ◇ un noyau hétérocyclique aromatique ou non aromatique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4, et dont l'hétéroatome, lorsqu'il représente un atome d'azote, peut être éventuellement sous forme quaternaire.
- R3 et R'3, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou aralkyle dont la partie alkyle est en C1-C4,
  - X représente une simple liaison, un radical alkyle en C1-C4, un radical alkényle en C2-C4, alkynyle en C2-C4 ou phényle,
  - le répartiteur représente :
    - ◇ un radical hétérocyclique renfermant 5 à 6 chaînons renfermant un atome de soufre, d'oxygène ou d'azote
    - ◇ un radical phényle, ou
    - ◇ un groupe diazine ou triazine,
- les radicaux hétérocycliques, phényle, diazine ou triazine étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone et les radicaux thio, oxy ou amino eux mêmes éventuellement substitués par une ou plusieurs chaînes alkyle à chaîne courte contenant 1 à 4 atomes de carbone,
- étant entendu que pour les produits de formule (IB) dans laquelle X représente une simple liaison, lorsque le répartiteur représente phényle éventuellement substitué par NH<sub>2</sub>, que m, p et q représentent 1 et R3 et R'3 représentent hydrogène alors le cycle aromatique azoté et le cycle aromatique ne représentent pas tous deux une quinoléine non substituée ou substituée sur son atome d'azote par un radical alkyle renfermant 1 à 6



groupement halogène, alkoxy en C1-C4, cyano, carbonylamino éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4, guanyl, alkylthio en C1-C4, amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle, nitro, alkylèneamino en C1-C4 ou alkénylèneamino en C2-C4 ou

◇ un noyau hétérocyclique aromatique ou non aromatique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4, et dont l'hétéroatome, lorsqu'il représente un atome d'azote, peut être éventuellement sous forme quaternaire.

◇

- R3 et R'3, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou aralkyle dont la partie alkyle est en C1-C4,
- X représente une simple liaison, un radical alkyle en C1-C4, un radical alkényle en C2-C4, alkynyle en C2-C4 ou phényle,

- le répartiteur représente :
  - ◇ un radical hétérocyclique renfermant 5 à 6 chaînons renfermant un atome de soufre, d'oxygène ou d'azote
  - ◇ un radical phényle, ou
  - ◇ un groupe diazine ou triazine,

les radicaux hétérocycliques, phényle, diazine ou triazine étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone et les radicaux thio, oxy ou amino eux mêmes éventuellement substitués par une ou plusieurs chaînes alkyle à chaîne courte contenant 1 à 4 atomes de carbone,

étant entendu que pour les produits de formule (IB) dans laquelle X représente une simple liaison, lorsque le répartiteur représente phényle éventuellement substitué par NH2, que m, p et q représentent 1 et R3 et R3'



- atomes de carbone,  
ou un de ses sels et lorsque le répartiteur représente une triazine et p et q  
représentent tous deux l'entier 1 alors m ne représente pas l'entier 0.
- 5 lesdits produits de formule (IB) étant sous toutes les formes isomères  
possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels  
d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases  
minérales et organiques desdits produits de formule (IB).
- 10 2 - Composés fixant la structure G-quadruplex des télomères caractérisés en  
ce qu'ils répondent à la formule générale telle que définie à la  
revendication 1.
- 3 - Composés comme ligands hautement spécifiques d'ADN en  
G-quadruplexe caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale telle  
que définie à la revendication 1.
- 15 4 - Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes  
caractérisés en ce que les groupes hétérocycliques parmi lesquels le  
répartiteur peut être choisi sont les groupes thiényle et pyridyle.
- 20 5 - Composés selon les revendications 1 à 3 caractérisés en ce que le  
répartiteur est choisi parmi les groupes hétérocycliques, tels que par exemple  
pyridyle ou thiényle, un radical phényle, une diazine ou une triazine tels que  
définis à la revendication 1.
- 6 - Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes  
caractérisés en ce que les groupes diazines sont des pyrazines.
- 25 7 - Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes  
caractérisés en ce que le répartiteur est méta-disubstitué par les  
groupements « cycle aromatique azoté possédant un atome d'azote sous  
forme quaternaire –  $(NR_3)p - CO$  » et «  $(CO)m - (NR'_3)q$  - cycle aromatique  
ou non aromatique » tels que définis à la revendication 1.
- 30 8 - Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes  
caractérisés en ce que l'hétérocycle sous forme quaternaire est une  
quinoléine.

représentent hydrogène alors le cycle aromatique azoté et le cycle aromatique ne représentent pas tous deux une quinoléine non substituée ou substituée sur son atome d'azote par un radical alkyle renfermant 1 à 6 atomes de carbone,

- 5 ou un de ses sels et lorsque le répartiteur représente une triazine et p et q représentent tous deux l'entier 1 alors m ne représente pas l'entier 0.

lesdits produits de formule (IB) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels  
10 d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (IB).

2 - Composés fixant la structure G-quadruplex des télomères caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale telle que définie à la revendication 1.

- 15 3 - Composés comme ligands hautement spécifiques d'ADN en G-quadruplexe caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale telle que définie à la revendication 1.

4- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisés en ce que les groupes hétérocycliques parmi lesquels le  
20 répartiteur peut être choisi sont les groupes thiényle et pyridyle.

5 - Composés selon les revendications 1 à 3 caractérisés en ce que le répartiteur est choisi parmi les groupes hétérocycliques, tels que par exemple pyridyle ou thiényle, un radical phényle, une diazine ou une triazine tels que définis à la revendication 1.

- 25 6 - Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisés en ce que les groupes diazines sont des pyrazines.

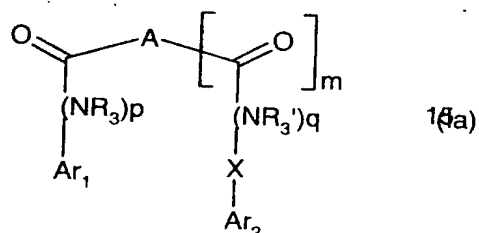
7 - Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisés en ce que le répartiteur est méta-disubstitué par les groupements « cycle aromatique azoté possédant un atome d'azote sous  
30 forme quaternaire –  $(NR_3)p - CO$  » et «  $(CO)m - (NR'_3)q$  - cycle aromatique ou non aromatique » tels que définis à la revendication 1.

9 - Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisés en ce que le répartiteur représente une pyridine-2,6-disubstituée ou une pyrazine-2,6-disubstituée par les groupements « cycle aromatique azoté possédant un atome d'azote quaternaire sous forme quaternaire  
5  $-(NR_3)_p - CO$  » et «  $(CO)_m - (NR'_3)_q$  - cycle aromatique ou non aromatique » et dont l'hétérocycle quaternarisé est un N-méthyl-quinolinium.

10 - Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisés en ce que p et q représentent l'entier 1.

11 - Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisés en ce que m, p et q représentent l'entier 1.

12 - Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (Ia) ci-dessous :



20 avec m, p et q identiques ou différents représentent l'entier 0 ou 1

• A représente:

◇ un radical hétérocyclique renfermant 5 à 6 chaînons renfermant un atome de soufre, d'oxygène ou d'azote

◇ un radical phényle, ou

25 ◇ un groupe diazine ou triazine,

les radicaux hétérocycliques, phényle, diazine ou triazine étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone et les radicaux thio, oxy ou amino eux mêmes éventuellement substitués par une  
30 ou plusieurs chaînes alkyle à chaîne courte contenant 1 à 4 atomes de carbone,

- Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> identiques ou différents représentent

quand Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> sont identiques, ils représentent un cycle aromatique azoté possédant un atome quaternaire représenté par une quinoléine

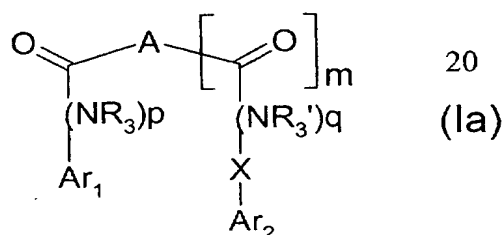
8 - Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisés en ce que l'hétérocycle sous forme quaternaire est une quinoléine.

5 9 - Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisés en ce que le répartiteur représente une pyridine-2,6-disubstituée ou une pyrazine-2,6-disubstituée par les groupements « cycle aromatique azoté possédant un atome d'azote quaternaire sous forme quaternaire  
10  $-(NR_3)_p - CO$  » et «  $(CO)_m - (NR'_3)_q$  - cycle aromatique ou non aromatique » et dont l'hétérocycle quaternarisé est un N-méthyl-quinolinium.

10 - Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisés en ce que p et q représentent l'entier 1.

11 - Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes  
15 caractérisés en ce que m, p et q représentent l'entier 1.

12 - Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (Ia) ci-dessous :



25

avec m, p et q identiques ou différents représentent l'entier 0 ou 1

• A représente:

- ◇ un radical hétérocyclique renfermant 5 à 6 chaînons
- 30 ◇ un radical phényle, ou
- ◇ un groupe diazine ou triazine,

les radicaux hétérocycliques, phényle, diazine ou triazine étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les  
35 atomes d'halogène, les radicaux alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone et les

éventuellement substituée par au moins

- un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou
- un groupe alkyle ou alkoxy à chaîne courte en C1-C4 ou

◇ et dont l'atome d'azote est quaternarisé par une chaîne alkyle en C1-C4, éventuellement substituée par un radical hydroxy, carboxy, alkoxy en C1-C4, alkylthio en C1-C4, amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle,

quand Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> sont différents

Ar<sub>1</sub> représente l'une des possibilités ci-dessus et Ar<sub>2</sub> représente

- \* un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène, alkoxy en C1-C4, cyano, carbonylamino éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4, guanyl, alkylthio en C1-C4, amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle, nitro, alkylèneamino en C1-C4 ou alkénylèneamino en C2-C4

\* une benzamidine

\* un noyau pyridyle

- \* un noyau hétérocyclique aromatique ou non aromatique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4,

- R<sub>3</sub> et R'<sub>3</sub>, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou aralkyle dans lequel le radical alkyle est C1-C4,
- X représente une simple liaison, un radical alkyle en C1-C4, un radical alkényle ou alkynyle en C2-C4 ou un radical phényle,

lesdits produits de formule (Ia) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Ia).

13 - Produits de formule (Ia) telle que définie à la revendication 12 dans laquelle X représente un radical alkyle en C1-C4, les autres substituants des

radicaux thio, oxy ou amino eux mêmes éventuellement substitués par une ou plusieurs chaînes alkyle à chaîne courte contenant 1 à 4 atomes de carbone,

- 5 - Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> identiques ou différents représentent  
quand Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> sont identiques, ils représentent un cycle aromatique azoté possédant un atome quaternaire représenté par une quinoléine éventuellement substituée par au moins
- 10 - un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou
- un groupe alkyle ou alkoxy à chaîne courte en C1-C4 ou
- 15 ◇ et dont l'atome d'azote est quaternarisé par une chaîne alkyle en C1-C4, éventuellement substituée par un radical hydroxy, carboxy, alkoxy en C1-C4, alkylthio en C1-C4, amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle,
- quand Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> sont différents  
Ar<sub>1</sub> représente l'une des possibilités ci-dessus et Ar<sub>2</sub> représente
- 20 \* un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène, alkoxy en C1-C4, cyano, carbonylamino éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4, guanyl, alkylthio en C1-C4, amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle, nitro, alkylèneamino en C1-C4 ou alkénylèneamino en C2-C4
- 25 \* une benzamidine  
\* un noyau pyridyle  
\* un noyau hétérocyclique aromatique ou non aromatique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement
- 30 substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4,
- 35 • R3 et R'3, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou aralkyle dans lequel le radical alkyle est C1-C4,  
• X représente une simple liaison, un radical alkyle en C1-C4, un

- produits de formule (Ia) étant choisis parmi les valeurs indiquées à la revendication 12,
- lesdits produits de formule (Ia) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Ia).
- 5 14 - Composés selon la revendication 12 caractérisés en ce que A est choisi parmi les groupes hétérocycliques, tels que par exemple pyridyle ou thiényl, un radical phényle, une diazine ou une triazine tels que définis à la
- 10 revendication 1.
- 15 15 - Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisés en ce que les groupes diazines que peut représenter A sont des pyrazines.
- 16 - Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisés en ce que A est méta-disubstitué par les groupements « cycle aromatique azoté possédant un atome d'azote sous forme quaternaire  $-(NR_3)p-CO$  » et «  $(CO)m - (NR'_3)q$  - cycle aromatique ou non aromatique » tels que définis à la revendication 1.
- 20 17 - Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisés en ce que l'hétérocycle sous forme quaternaire est une quinoléine.
- 25 18 - Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisés en ce que A représente une pyridine-2,6-disubstituée ou une pyrazine-2,6-disubstituée par les groupements « cycle aromatique azoté possédant un atome d'azote quaternaire sous forme quaternaire  $-(NR_3)p-CO$  » et «  $(CO)m - (NR'_3)q$  - cycle aromatique ou non aromatique » et dont l'hétérocycle quaternarisé est un N-méthyl-quinolinium.
- 19 - Composés selon les revendications précédentes caractérisés en ce que m, p et q représentent l'entier 1.
- 30 20 - Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisés en ce que p et q représentent l'entier 1.



radical alkényle ou alkynyle en C2-C4 ou un radical phényle,

lesdits produits de formule (Ia) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Ia).

13 - Produits de formule (Ia) telle que définie à la revendication 12 dans laquelle X représente un radical alkyle en C1-C4, les autres substituants des produits de formule (Ia) étant choisis parmi les valeurs indiquées à la revendication 12,

lesdits produits de formule (Ia) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Ia).

14 - Composés selon la revendication 12 caractérisés en ce que A est choisi parmi les groupes hétérocycliques, tels que par exemple pyridyle ou thiényl, un radical phényle, une diazine ou une triazine tels que définis à la revendication 1.

15 - Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisés en ce que les groupes diazines que peut représenter A sont des pyrazines.

16 - Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisés en ce que A est méta-disubstitué par les groupements « cycle aromatique azoté possédant un atome d'azote sous forme quaternaire –  $(NR_3)p - CO$  » et «  $(CO)m - (NR'_3)q$  - cycle aromatique ou non aromatique » tels que définis à la revendication 1.

17- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisés en ce que l'hétérocycle sous forme quaternaire est une quinoléine.

18- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisés en ce que A représente une pyridine-2,6-disubstituée ou une

21 - Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisés en ce que Ar<sub>2</sub> représentent un groupe choisi parmi les groupes suivants : 4-amino- ou 4-méthylamino-, 4-diméthylamino- ou 4-alcoxy-quinolyl ou quinolinium dont le noyau quinolinium est éventuellement substitué par un ou deux groupe(s) méthyle.

22 - Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisés en ce que R3 et R3' représentent l'hydrogène.

23 - Composés de formule (I) choisis parmi :

- le diodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]
  - le diodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[(4-diméthylamino-1-méthyl-quinolindinio-6-yl)amide].
  - le diodure de l'acide 2,6-pyrazine-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]
  - le diodure de l'acide 1,3-benzène-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]
  - le diodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolindinio-6-yl)amide]
  - l'iode de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[(4-amino-quinolindinio-6-yl)amide], isolé sous sa forme tautomère imino ci-dessous
  - le diodure de l'acide 2,6-benzène-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolindinio-6-yl)amide]
  - le diodure de l'acide 2,4-pyridine-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolin-6-yl)amide]
  - l'iode de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[(1-méthyl-quinolinio-3-yl)amide]
  - l'iode de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[(1-méthyl-quinolinio-5-yl)amide]
  - le diodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolinio-3-yl)amide]
  - le diodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[2-(1-méthyl-pipéridinio-1-yl)éthylamide]
- lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles

pyridazine-2-6-disubstituée par les groupements « cycle aromatique azoté possédant un atome d'azote quaternaire sous forme quaternaire – (NR<sub>3</sub>)<sub>p</sub> – CO » et « (CO)<sub>m</sub> – (NR'<sub>3</sub>)<sub>q</sub> - cycle aromatique ou non aromatique » et dont l'hétérocycle quaternarisé est un N-méthyl-quinolinium.

5

19 - Composés selon les revendications précédentes caractérisés en ce que m, p et q représentent l'entier 1.

20 - Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisés en ce que p et q représentent l'entier 1.

10 21 - Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisés en ce que Ar<sub>2</sub> représentent un groupe choisi parmi les groupes suivants : 4-amino- ou 4-méthylamino-, 4-diméthylamino- ou 4-alcoxy-quinolyl ou quinolinium dont le noyau quinolinium est éventuellement substitué par un ou deux groupe(s) méthyle.

15 22 - Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisés en ce que R<sub>3</sub> et R<sub>3</sub>' représentent l'hydrogène.

23 - Composés de formule (I) choisis parmi :

- le diodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]

20 - le diodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[(4-diméthylamino-1-méthyl-quinolindinio-6-yl)amide].

- le diodure de l'acide 2,6-pyrazine-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]

25 - le diodure de l'acide 1,3-benzène-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]

- le diodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolindinio-6-yl)amide]

- l'iodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[(4-amino-quinolindinio-6-yl)amide], isolé sous sa forme tautomère

30 imino ci-dessous

- le diodure de l'acide 2,6-benzène-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolindinio-6-yl)amide]



racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

24 - Composés selon la revendication précédentes choisis parmi :

- 5 - le diodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]
  - le diodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[(4-diméthylamino-1-méthyl-quinaldinio-6-yl)amide].
  - le diodure de l'acide 2,6-pyrazine-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]
  - 10 - le diodure de l'acide 1,3-benzène-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]
  - le diodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinaldinio-6-yl)amide]
  - 15 - l'iodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[(4-amino-quinaldinio-6-yl)amide], isolé sous sa forme tautomère imino ci-dessous
  - le diodure de l'acide 2,6-benzène-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinaldinio-6-yl)amide]
  - 20 - le diodure de l'acide 2,4-pyridine-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolin-6-yl)amide]
  - l'iodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[(1-méthyl-quinolinio-3-yl)amide]
  - l'iodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[(1-méthyl-quinolinio-5-yl)amide]
  - 25 - le diodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolinio-3-yl)amide]
- ou les sels ou d'autres sels de ces composés
- lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles
- 30 racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).
- 25 - Le diodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[2(-1-méthyl-pipéridinio-1-yl)éthylamide]

- le diodure de l'acide 2,4-pyridine-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolin-6-yl)amide]
- l'iodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[(1-méthyl-quinolinio-3-yl)amide]
- 5 - l'iodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[(1-méthyl-quinolinio-5-yl)amide]
- le diodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolinio-3-yl)amide]
- le diodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[2(-1-méthyl-pipéridinio-1-yl)éthylamide]
- 10

ou les sels ou d'autres sels de ces composés.

- lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).
- 15

24 - Composés selon la revendication précédentes choisis parmi :

- le diodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]
- le diodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[(4-diméthylamino-1-méthyl-quinaldinio-6-yl)amide].
- 20 - le diodure de l'acide 2,6-pyrazine-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]
- le diodure de l'acide 1,3-benzène-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]
- 25 - le diodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinaldinio-6-yl)amide]
- l'iodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[(4-amino-quinaldinio-6-yl)amide], isolé sous sa forme tautomère imino ci-dessous
- 30 - le diodure de l'acide 2,6-benzène-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinaldinio-6-yl)amide]
- le diodure de l'acide 2,4-pyridine-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolin-6-yl)amide]
- l'iodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[(1-méthyl-quinolinio-3-yl)amide]
- 35

- ce produit de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques
- 5 26 - Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisés en ce qu'ils ont une activité inhibitrice des télomérases.
- 27 - Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisés en ce qu'ils ont une activité anticancéreuse.
- 10 28 - A titre de médicaments, les produits de formule (IB) telle que définie aux revendications 1 à 27, ainsi que leurs prodrugs, lesdits produits de formule (IB) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).
- 15 29 - A titre de médicaments, les produits de formule (Ia) telle que définie aux revendications précédentes ainsi que leurs prodrugs, lesdits produits de formule (Ia) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (Ia).
- 20 30 - A titre de médicaments, les produits telle que définie à l'une quelconque des revendications 23 à 25 ainsi que leurs prodrugs, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables de ces produits.
- 25 31 - Les compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis aux revendications 28 à 30.
- 32 - Les compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis à la revendication 30.
- 30 33 - Compositions pharmaceutiques telles que définies aux revendications précédentes contenant en plus, des principes actifs d'autres médicaments de

- l'iodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[(1-méthyl-quinolinio-5-yl)amide]
- le diiodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-bis-[(1-méthyl-quinolinio-3-yl)amide]

5 ou les sels ou d'autres sels de ces composés

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

10 25 - Le diiodure de l'acide 2,6-pyridine-dicarboxylique-2-[(1-méthyl-quinolinio-6-yl)amide]-6-[2(-1-méthyl-pipéridinio-1-yl)éthylamide]

ce produit de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et

15 organiques

26 - Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisés en ce qu'ils ont une activité inhibitrice des télomérases.

27 - Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisés en ce qu'ils ont une activité anticancéreuse.

20

28 - A titre de médicaments, les produits de formule (IB) telle que définie aux revendications 1 à 27, ainsi que leurs prodrugs, lesdits produits de formule (IB) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les

25 acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

29 - A titre de médicaments, les produits de formule (Ia) telle que définie aux revendications précédentes ainsi que leurs prodrugs, lesdits produits de  
30 formule (Ia) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (Ia).

chimiothérapie contre le cancer.

- 34 - Compositions pharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisées en ce qu'elles sont utilisées comme médicaments, en particulier pour la chimiothérapie de cancers.
- 5 35 - Utilisation des composés des 12 à 27 comme produit pharmaceutique à usage humain.
- 36 - Associations thérapeutiques constituées d'un composé selon la revendication 1 et d'un autre composé anticancéreux.
- 10 37 - Associations selon la revendication 38 caractérisées en ce que le composé anticancéreux est choisi parmi les agents alkylants, les dérivés du platine, les agents antibiotiques, les agents antimicrotubules, les anthracyclines, les topoisomérases des groupes I et II, les fluoropyrimidines, les analogues de cytidine, les analogues d'adénosine, les enzymes et composés divers tels que la L-asparaginase, l'hydroxyurée, l'acide trans-rétinoïque, la suramine, l'irinotecan, le topotecan, la dexrazoxane, 15 l'amifostine, l'herceptin ainsi que les hormones oestrogéniques, androgéniques, les agents antivasculaires.
- 38 - Association thérapeutique constituée d'un composé selon la revendication 1 et de radiations.
- 20 39 - Associations selon l'une quelconque des revendications 36 à 38 caractérisées en ce que chacun des composés ou des traitements est administré simultanément, séparément ou séquentiellement.
- 25 40 - Utilisation de produits de formule (IB) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à traiter des cancers, des maladies génétiques ou des maladies de pilosité.
- 30 41 - Utilisation de produits de formule (IB) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à traiter des cancers.



30 - A titre de médicaments, les produits telle que définie à l'une quelconque des revendications 23 à 25 ainsi que leurs prodrugs, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables de ces produits.

31 - Les compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis aux revendications 28 à 30.

32 - Les compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis à la revendication 30.

33 - Compositions pharmaceutiques telles que définies aux revendications précédentes contenant en plus, des principes actifs d'autres médicaments de chimiothérapie contre le cancer.

34 - Compositions pharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisées en ce qu'elles sont utilisées comme médicaments, en particulier pour la chimiothérapie de cancers.

35 - Utilisation des composés des 12 à 27 comme produit pharmaceutique à usage humain.

36 - Associations thérapeutiques constituées d'un composé selon la revendication 1 et d'un autre composé anticancéreux.

37 - Associations selon la revendication 38 caractérisées en ce que le composé anticancéreux est choisi parmi les agents alkylants, les dérivés du platine, les agents antibiotiques, les agents antimicrotubules, les anthracyclines, les topoisomérases des groupes I et II, les fluoropyrimidines, les analogues de cytidine, les analogues d'adénosine, les enzymes et composés divers tels que la L-asparaginase, l'hydroxyurée, l'acide trans-rétinoïque, la suramine, l'irinotecan, le topotecan, la dexrazoxane, l'amifostine, l'herceptin ainsi que les hormones oestrogéniques, androgéniques, les agents antivasculaires.

38 - Association thérapeutique constituée d'un composé selon la revendication 1 et de radiations.



- 42 - Utilisation de produits de formule (IB) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (IB) pour la préparation d'un médicament destiné à traiter des maladies génétiques telles que les syndromes de Bloom, de  
5 Werner, de Rothmund-Thomson ou d'ataxie télangiectaxie.
- 43 - Utilisation de produits de formule (IB) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (IB) pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les hyperpilosités.
- 10 44 - Utilisation de produits de formule (IB) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (IB) pour la préparation d'un médicament destiné à traiter des cancers parmi lesquels les cancers du sein, de l'estomac, du  
15 du colon, des poumons, des ovaires, de l'utérus, du cerveau, du rein, du larynx, du système lymphatique, de la thyroïde, du tractus uro-génital, du tractus incluant vésicule et prostate, du cancer des os, du pancréas, les mélanomes.
- 45 - Utilisation de produits de formule (IB) selon la revendication précédente dans laquelle la maladie à traiter est un cancer du sein, du colon ou des poumons.
- 20 46 - Utilisation de produits de formule (IB) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (IB) pour la préparation d'un médicament destiné à la chimiothérapie de cancers.
- 25 47 - Utilisation de produits de formule (IB) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (IB) pour la préparation de médicaments destinés à la chimiothérapie de cancers utilisés seuls ou en association.
- 30 48 - Utilisation de produits de formule (IB) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (IB) pour la préparation de médicaments destinés à être utilisés seuls ou en association avec chimiothérapie ou radiothérapie ou alternativement en association avec d'autres agents thérapeutiques.

- 39 - Associations selon l'une quelconque des revendications 36 à 38 caractérisées en ce que chacun des composés ou des traitements est administré simultanément, séparément ou séquentiellement.
- 5 40 - Utilisation de produits de formule (IB) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à traiter des cancers, des maladies génétiques ou des maladies de pilosité.
- 10 41 - Utilisation de produits de formule (IB) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à traiter des cancers.
- 15 42 - Utilisation de produits de formule (IB) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (IB) pour la préparation d'un médicament destiné à traiter des maladies génétiques telles que les syndromes de Bloom, de Werner, de Rothmund-Thomson ou d'ataxie télangiectasie.
- 20 43 - Utilisation de produits de formule (IB) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (IB) pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les hyperpilosités.
- 25 44 - Utilisation de produits de formule (IB) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (IB) pour la préparation d'un médicament destiné à traiter des cancers parmi lesquels les cancers du sein, de l'estomac, du colon, des poumons, des ovaires, de l'utérus, du cerveau, du rein, du larynx, du système lymphatique, de la thyroïde, du tractus uro-génital, du tractus incluant vésicule et prostate, du cancer des os, du pancréas, les mélanomes.
- 30 45 - Utilisation de produits de formule (IB) selon la revendication précédente dans laquelle la maladie à traiter est un cancer du sein, du colon ou des poumons.
- 35

49 - Utilisation de produits de formule (IB) selon la revendication précédente dans laquelle les agents thérapeutiques peuvent être des agents anti-tumoraux utilisés communément.

46 - Utilisation de produits de formule (IB) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (IB) pour la préparation d'un médicament destiné à la chimiothérapie de cancers.

5

47 - Utilisation de produits de formule (IB) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (IB) pour la préparation de médicaments destinés à la chimiothérapie de cancers utilisés seuls ou en association.

10

48 - Utilisation de produits de formule (IB) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes ou de sels pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (IB) pour la préparation de médicaments destinés à être utilisés seuls ou en association avec chimiothérapie ou radiothérapie ou alternativement en association avec d'autres agents thérapeutiques.

15

49 - Utilisation de produits de formule (IB) selon la revendication précédente dans laquelle les agents thérapeutiques peuvent être des agents anti-tumoraux utilisés communément.

20



# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08


Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1.. / 4..

(À fournir dans le cas où les demandeurs et  
les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 @ W / 270601

<b>Vos références pour ce dossier (facultatif)</b>		FRAV2003/0004
<b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>		03 01478
<b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum)		
DERIVES CHIMIQUES SE LIANT DE MANIERE TRES SPECIFIQUE AUX STRUCTURES D'ADN EN G-QUADRUPLÉXÉ ET LEUR APPLICATION COMME AGENT ANTICANCÉREUX SPECIFIQUE		
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b>		
AVENTIS PHARMA S.A. 20 avenue Raymond Aron 92160 ANTONY		
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b>		
<b>1</b>	Nom	HITTINGER
	Prénoms	Augustin
Adresse	Rue	11 rue Galliéni
	Code postal et ville	91143 IGNY
Société d'appartenance (facultatif)		
<b>2</b>	Nom	CAULFIELD
	Prénoms	Thomas
Adresse	Rue	7 rue Raffet
	Code postal et ville	75016 PARIS
Société d'appartenance (facultatif)		
<b>3</b>	Nom	MAILLIET
	Prénoms	Patrick
Adresse	Rue	87 rue Dalayrac
	Code postal et ville	91412 FONTENAY SOUS BOIS
Société d'appartenance (facultatif)		
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.		
<b>DATE ET SIGNATURE(S)</b> <b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b> <b>OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire)		
Antony, le 23 avril 2003  Alessandra BOURGOUIN-MULLER		

**BREVET D'INVENTION****CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235\*03

**DÉPARTEMENT DES BREVETS**

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

**DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S)** Page N° 2.. / 4..

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 0 W / 270601

<b>Vos références pour ce dossier (facultatif)</b>		FRAV2003/0004
<b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>		03 01478
<b>TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b>		
DERIVES CHIMIQUES SE LIANT DE MANIERE TRES SPECIFIQUE AUX STRUCTURES D'ADN EN G-QUADRUPLE ET LEUR APPLICATION COMME AGENT ANTICANCEREUX SPECIFIQUE		
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b>		
AVENTIS PHARMA S.A. 20 avenue Raymond Aron 92160 ANTONY		
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b>		
<b>1</b>	Nom	BOUCHARD
	Prénoms	Hervé
	Adresse	Rue
		7 allée de la Prévôté
		Code postal et ville
		9 4 3 2 0 THAIS
	Société d'appartenance (facultatif)	
<b>2</b>	Nom	MANDINE
	Prénoms	Eliane
	Adresse	Rue
		58 boulevard de Charonne
		Code postal et ville
		7 5 0 2 0 PARIS
	Société d'appartenance (facultatif)	
<b>3</b>	Nom	BELMOKHTAR
	Prénoms	Chafke
	Adresse	Rue
		10 rue Gustave Devezé
		Code postal et ville
		9 3 7 0 0 DRANCY
	Société d'appartenance (facultatif)	
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.		
<b>DATE ET SIGNATURE(S)</b> <b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b> <b>OU DU MANDATAIRE</b> <b>(Nom et qualité du signataire)</b>  Antony, le 23 avril 2003  Alessandra BOURGOUIN-MULLER		



# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08


Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 3.../4...

(À fournir dans le cas où les demandeurs et  
les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 @ W / 270601

<b>Vos références pour ce dossier (facultatif)</b>		FRAV2003/0004
<b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>		03 01478
<b>TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b>		
DERIVES CHIMIQUES SE LIANT DE MANIERE TRES SPECIFIQUE AUX STRUCTURES D'ADN EN G-QUADRUPLESE ET LEUR APPLICATION COMME AGENT ANTICANCEREUX SPECIFIQUE		
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b>		
AVENTIS PHARMA S.A. 20 avenue Raymond Aron 92160 ANTONY		
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b>		
<b>1</b>	Nom	MERGNY
	Prénoms	Jean-Louis
Adresse	Rue	25 rue Delescluze
	Code postal et ville	914181010 VILLEJUIF
Société d'appartenance (facultatif)		
<b>2</b>	Nom	GUITTAT
	Prénoms	Lionel
Adresse	Rue	49 rue de la Cour des Noues
	Code postal et ville	715101210 PARIS
Société d'appartenance (facultatif)		
<b>3</b>	Nom	RIOU
	Prénoms	Jean-François
Adresse	Rue	2 rue Chabaud
	Code postal et ville	5111010 REIMS
Société d'appartenance (facultatif)		
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.		
<b>DATE ET SIGNATURE(S)</b> <b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b> <b>OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire)		
Antony, le 23 avril 2003  Alessandra BOURGOUIN-MULLER		



**BREVET D'INVENTION****CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

**DÉPARTEMENT DES BREVETS**

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54


**DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S)** Page N° 4.../4...

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DE 113 @ W / 270601

<b>Vos références pour ce dossier (facultatif)</b>		FRAV2003/0004
<b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>		03 01478
<b>TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b>		
DERIVES CHIMIQUES SE LIANT DE MANIERE TRES SPECIFIQUE AUX STRUCTURES D'ADN EN G-QUADRUPLE ET LEUR APPLICATION COMME AGENT ANTICANCEREUX SPECIFIQUE		
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b>		
AVENTIS PHARMA S.A. 20 avenue Raymond Aron 92160 ANTONY		
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b>		
<b>1</b>	Nom	GOMEZ
	Prénoms	Dennis
	Adresse	Rue
		61 rue du Jard
		Code postal et ville
		51100 REIMS
	Société d'appartenance (facultatif)	
<b>2</b>	Nom	
	Prénoms	
	Adresse	Rue
		Code postal et ville
	Société d'appartenance (facultatif)	
<b>3</b>	Nom	
	Prénoms	
	Adresse	Rue
		Code postal et ville
	Société d'appartenance (facultatif)	
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.		
<b>DATE ET SIGNATURE(S)</b> <b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b> <b>OU DU MANDATAIRE</b> <b>(N m et qualité du signataire)</b>		
Antony, le 23 avril 2003 		
Alessandra BOURGOUIN-MULLER		

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**